

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Síntesis, resolución y estudio de propiedades quirópticas de
cetonas policíclicas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Benito Alcaide Alañón

DIRECTOR:

Franco Fernández González

Madrid, 2015



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5322347860

T1
547
ALC

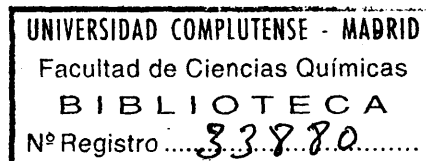
"SINTESIS, RESOLUCION Y ESTUDIO DE PROPIEDADES
QUIROPTICAS DE CETONAS POLICICLICAS".

MEMORIA

que para optar al Grado de Doctor en Ciencias Químicas

presenta

BENITO ALCAIDE ALAÑON



MADRID 1978

A mis padres

A mi mujer

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid.

El tema fue propuesto y dirigido por el Prof. Dr. D. Franco Fernández González, actualmente Catedrático de Química Orgánica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago, a quien quiero expresar mi más profundo agradecimiento por su colaboración, enseñanza y constante ayuda en la realización de este trabajo.

Agradezco también a los Profesores D. Rafael Pérez Alvarez-Ossorio y D. José Luis Soto Cámara su acogida y la confianza que me han dispensado a lo largo de estos años; al Profesor D. Antonio García Martínez la realización de los distintos espectros de masas; al Profesor David N. Kirk del Department of Chemistry del Westfield College de Londres que realizó todos los espectros de Dicroismo Circular y prestó una valiosa ayuda en su interpretación, y a todos aquellos que, con su colaboración, me han ayudado a llevarlo a cabo.

Mi reconocimiento al Ministerio de Educación y Ciencia por la concesión de una Beca de Formación de Personal Investigador.

	<u>Página</u>
I. <u>INTRODUCCION</u> -----	1
II. <u>PARTE TEORICA</u> -----	5
1. SINTESIS DE CETONAS POLICICLICAS RACEMICAS -----	6
1.1. La secuencia de anelación de Robinson en la crea- ción de sistemas policíclicos -----	7
1.1.1. Anelaciones con enaminas -----	10
1.1.2. Anelaciones con grupos activantes u orien- tadores -----	11
1.1.3. Anelaciones con grupos de bloqueo -----	13
1.2. Estereoquímica de la reducción de cetonas α,β -no saturadas con Li/NH_3 -----	15
1.3. (\pm)-trans-sin-trans-sin-trans-perhidronaftacen-2- ona (I) -----	18
1.3.1. (\pm)-trans-perhidronaftalen-2-ona (XIV) ----	20
1.3.2. (\pm)-trans-sin-trans-perhidroantracen-2-ona (XVI) -----	23
1.3.3. (\pm)-trans-sin-trans-sin-trans-perhidronaf- tacen-2-ona (I) -----	29
1.4. (\pm)-trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ona (II) --	32
1.5. (\pm)-trans-anti-trans-perhidrofenantren-2-ona (III)	40
1.5.1. Anelaciones de tipo Robinson de la 2-deca- lona protegida en la posición 3 -----	40
1.5.2. Intentos de etoxicarbonilación y formilación en 1 de la trans-2-decalona a través de su Δ^1 -enolato de litio -----	44
1.6. Dienonas conjugadas policíclicas -----	50
1.6.1. Reacciones de preparación -----	52
1.6.2. Productos secundarios -----	53

1.6.3. Ensayo de reducción de la dienona XXII con sodio/n-propanol -----	54
2. RESOLUCION OPTICA DE CETONAS RACEMICAS -----	58
2.1. Aspectos generales -----	58
2.2. Resolución de las cetonas vía alcohol -----	60
2.2.1. De la trans-sin-trans-sin-trans-perhidro-naftacen-2-ona (I) -----	67
2.2.2. De la trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ona (II) -----	67
3. ESTUDIO POR DICROISMO CIRCULAR -----	71
3.1. Dicroismo circular de las decalonas y cetonas ciclohomólogas -----	71
3.1.1. Sistema de clasificación estructural para las decalonas y cetonas ciclohomólogas ----	72
3.1.2. Sistemas de "decalona extendida todo-trans"	75
3.1.3. Análisis de datos en términos de contribuciones de anillo -----	77
3.2. Cetonas policíclicas modelo objeto del presente trabajo -----	81
3.3. Discusión de resultados -----	83
3.4. D. C. de cetonas en la región de 185-195 nm -----	88
3.5. D. C. de alcoholes y acetatos -----	89
III. <u>PARTE EXPERIMENTAL</u> -----	90
1. MATERIALES Y METODOS -----	91
2. PREPARACION DE LAS CETONAS RACEMICAS -----	93
2.1. (\pm)-trans-sin-trans-sin-trans-perhidronaftacen-2-ona (I) -----	93
2.1.1. (\pm)-trans-perhidronaftalen-2-ona (XIV) ----	96
2.1.2. (\pm)-trans-sin-trans-perhidroantracen-2-ona (XVI) -----	103
2.1.3. (\pm)-trans-sin-trans-sin-trans-perhidronaftacen-2-ona (I) -----	111

2.2. (\pm)-trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ona (II) -----	114
2.2.1. (\pm)-(1 ξ , 9a ξ)-epoxi-3,4,4a α ,5,6,7,8,8a β , 9,9a ξ ,10,10a α -dodecahidro-2(1H)-antra- cenona (XXVIII) -----	115
2.2.2. (\pm)-1-hidroxi-4,4a α ,5,6,7,8,8a β ,9,10, 10a α -decahidro-2(3H)-antracenona (XXXI)--	117
2.2.3. (\pm)-trans-sin-trans-perhidroantracen-1- ona (II) -----	118
2.3. (\pm)-trans-anti-trans-perhidrofenantren-2-ona (III) --	120
2.3.1. (\pm)-4,4a α ,4b β ,5,6,7,8,8a α ,9,10-decahidro- -2(3H)-fenantrenona (XXXIII) -----	120
2.3.2. Reducción de la enona XXXIII con Li/NH ₃ líquido -----	124
2.3.3. Reacciones de etoxycarbonilación y for- milación de la 2-decalona a través de su enolato de litio -----	126
3. PREPARACION DE DIENONAS POLICICLICAS -----	131
3.1. 4,4a α ,5,6,7,8,10,10a α -octahidro-2(3H)-antracenona (XLI) -----	131
3.1.1. 3-hidroximetilen- $\Delta^{1,9}$ -2-octalona (XLIV) -	131
3.1.2. Reacción de XLIV con metilvinilcetona ca- talizada por Bu ^t O ⁻ K ⁺ /Bu ^t OH. Ciclación y deshidratación -----	132
3.2. 4,4a α ,5,5a α ,6,6a α ,7,8,9,10,10a β ,11-dodecahidro-2(3H)- naftacenona (XXII) -----	135
3.2.1. 3-hidroximetilen-4,4a α ,5,6,7,8,8a β ,9,10, 10a -decahidroantracen-2-ona (XLV) -----	135
3.2.2. Reacción de XLV con metilvinilcetona ca- talizada por Bu ^t O ⁻ K ⁺ /Bu ^t OH. Ciclación y deshidratación -----,	136
3.3. Ensayo de reducción de la dienona XXII con sodio/n- propanol -----	139
4. OBTENCION DE FORMAS ENANTIOMERAS PURAS DE LAS CETONAS PO- LICICLICAS Y DE SUS DERIVADOS -----	142
4.1. Síntesis de agentes de resolución -----	142

4.1.1. Acido (-)-p-mentano-3-carboxílico (LV) -----	142
4.1.2. Acido (-)-3 β -acetoxi-androst-5-en-17 β - carboxílico (LVI) -----	144
4.2. Enantiómeros de trans-sin-trans-sin-trans-perhidronaftacen- 2-ona (I) y de sus derivados -----	146
4.2.1. (\pm)-trans-sin-trans-sin-trans-perhidronaftacen- -2eq-ol (LXII-A) -----	146
4.2.2. Acetato del (\pm)-alcohol ecuatorial LXII-A (LXXVI) -----	149
4.2.3. 3 β -acetoxi-androst-5-en-17 β -carboxilatos de trans sin-trans-sin-trans-perhidronaftacen-2eq-ilo (mezcla de diastereómeros) -----	150
4.2.4. Ensayos de separación por cromatografía en ca- pa fina -----	151
4.2.5. Cristalización fraccionada -----	151
4.2.6. (2R,4aS,5aR,6aR,10aR,11aR,12aR)-trans-sin- trans-sin-trans-perhidronaftacen-2-ol (LXIV) --	153
4.2.7. (-)-(4aS,5aR,6aR,10aR,11aR,12aR)-trans-sin- trans-sin-trans-perhidronaftacen-2-ona (LXV) --	154
4.2.8. Acetato de alcohol LXIV (LXXVII) -----	155
4.3. Enantiómeros de trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ona y de sus derivados +-----	156
4.3.1. (\pm)-trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ol (LXI-A) -----	156
4.3.2. Acetato del (\pm)-alcohol ecuatorial LXI-A (LXXVIII) -----	159
4.3.3. 3 β -acetoxi-androst-5-en-17 β -carboxilatos de trans-sin-trans-perhidroantracen-1eq-ilo (mezcla de diastereómeros) -----	159
4.3.4. Cristalización fraccionada -----	160
4.3.5. (+)-(1S,4aS,8aR,9aS,10aR)-trans-sin-trans-per- hidroantracen-1-ol (LXVI) -----	163
4.3.6. (-)-(4aS,8aR,9aS,10aR)-trans-sin-trans-perhi- droantracen-1-ona (LXVIII) -----	164
4.3.7. Acetato del (+)-alcohol LXVI (LXXIX) -----	165

4.3.8. (-)-(1R,4aR,8aS,9aR,10aS)-trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ol (LXVII) -----	165
4.3.9. (+)-(4aR,8aS,9aR,10aS)-trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ona (LXIX) -----	166
5. ESPECTROS DE DICROISMO CIRCULAR -----	167
IV. <u>RESUMEN Y CONCLUSIONES</u> -----	175
V. <u>BIBLIOGRAFIA</u> -----	180
VI. <u>COLECCION DE ESPECTROS</u> -----	188

I

I N T R O D U C C I O N

INTRODUCCION

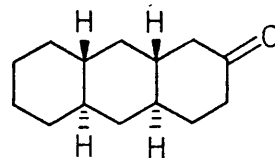
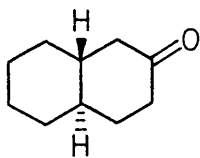
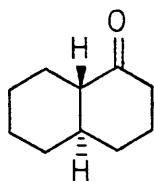
Los estudios de dispersión óptica rotatoria y de dicroísmo circular vienen constituyendo en los últimos años una de las herramientas más útiles para la investigación de la estereoquímica de las moléculas orgánicas. Desde el punto de vista técnico algunas de sus mayores ventajas radican en el hecho de ser procedimientos no destructivos y de poder operar con cantidades de muestra muy pequeñas (del orden del milígramo), razones por las que han tenido especial aplicación en el estudio de productos naturales.

La base de su aplicación la constituye el hecho de que en las sustancias ópticamente activas, los cromóforos con asimetría intrínseca o asimétricamente perturbados interaccionan de distinta manera con la luz polarizada circularmente a la derecha o a la izquierda. Esta diferencia de comportamiento es función de la longitud de onda de la radiación utilizada y recibe el nombre de efecto Cotton la aparición de máximos y mínimos en la representación espectrográfica. La base física del efecto Cotton se debe a diferencias en la velocidad de transmisión de la luz (o en el índice de refracción) y a diferencias en la absorción de la luz (o en el coeficiente de extinción). Los aparatos construidos para medir las primeras (en la práctica lo que registran es la rotación del plano de la luz polarizada plana en función de la longitud de onda) reciben el nombre de espectropolarímetros, y la representación a que dan origen curva de dispersión rotatoria óptica (DRO). Los aparatos construidos para medir las diferencias en el coeficiente de extinción, reciben el nombre de dicrógrafos, y la representación a que dan origen, curva de dicroísmo circular. Estas propiedades, por depender de la interacción de las moléculas quirales con la luz polarizada (otra estructura quiral), reciben el nombre de propiedades quirópticas. Se han podido establecer correlaciones estructurales entre el sentido, magnitud y longitud de onda del efecto Cotton observado para distintas moléculas y la estereoquímica de los alrededores de sus cromóforos respectivos.

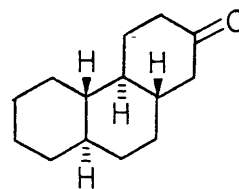
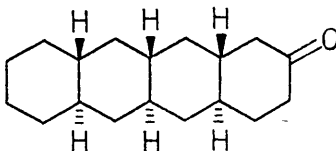
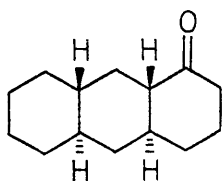
Uno de los cromóforos más investigado por su ubicuidad en las moléculas orgánicas y por la facilidad con que se han podido establecer reglas empíricas o semiempíricas relativas a sus propiedades quirópticas, es el grupo carbonilo. Hasta hace unos pocos años su estudio se habría circunscrito, por razones de índole instrumental, a la exploración del efecto Cotton debido a la transición $n \longrightarrow \pi^*$, que en las cetonas saturadas se sitúa alrededor de los 290 nm. Las propiedades quirópticas de dicha transición, en tales compuestos, han sido profundamente estudiadas quedando resumidas en la regla del octante. Más recientemente, la aparición de espectropolarímetros y dicrógrafos que pueden alcanzar los 185 nm con buena precisión, está empezando a permitir el estudio del efecto Cotton correspondiente a la transición próxima de alta energía $n \longrightarrow \sigma^*$, tanto o más importante, lo que constituye un campo todavía un poco explorado.

Nuestro trabajo forma parte de un plan de investigación programado en colaboración con los profesores W. Klyne y D.N. Kirk del Department of Chemistry del Westfield College de Londres. Estos investigadores vienen realizando desde hace algunos años un amplio estudio sobre el dicroísmo circular de cetonas policíclicas quirales, de estructura relacionada con la de oxo-compuestos esteroídicos, en la región espectral correspondiente a longitudes de onda de 350-185 nm, que permita el establecimiento de correlaciones estructurales entre el signo y magnitud de los efectos Cotton debidos a las transiciones $n \longrightarrow \pi^*$ y $n \longrightarrow \sigma^*$ que presentan estos compuestos y su estereoquímica.

En este tipo de investigación es necesario, con frecuencia, el estudio de moléculas modelo de estructura simplificada que permitan con mayor facilidad la inducción de reglas empíricas. Por ello, una vez estudiadas las cetonas trans-1-perhidronaftalenona, trans-2-perhidronaftalenona y trans-sin-trans-2-perhidroantracenona:



hemos pretendido ampliar este estudio a las cetonas trans-sin-trans-1-perhidroantracenona, trans-sin-trans-sin-trans-2-perhidronaftacenona y trans-anti-trans-2-perhidrofenantrenona:



todas ellas dentro de la serie de decalona extendida con esteoquímica todo-trans.

Teniendo en cuenta estas consideraciones los objetivos planteados en la presente memoria pueden resumirse en los siguientes puntos:

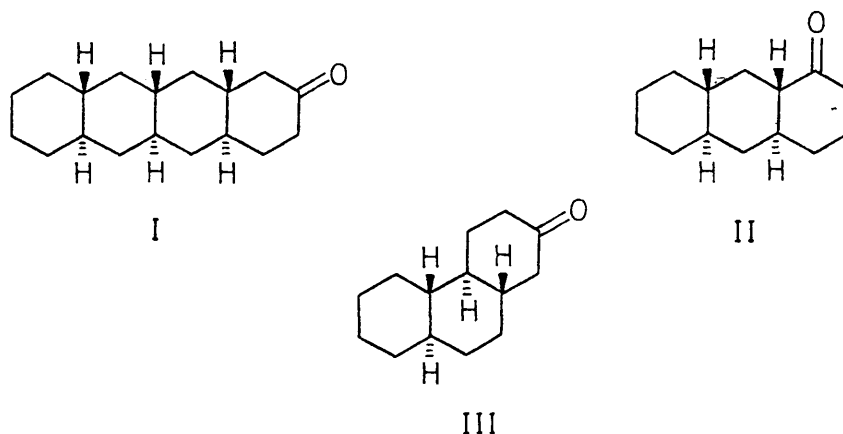
1. Preparación de las cetonas policíclicas en forma racémica.
2. Resolución óptica de las sustancias racémicas a fin de disponer de sus formas enantiómeras puras correspondientes.
3. Estudio por Dicroísmo Circular para, una vez analizados los espectros y comparados con los de sustancias naturales de estructuras referibles (en especial de tipo esteroídico), deducir las oportunas consecuencias que de ello se deriven.

II

P A R T E T E O R I C A

1. SINTESIS DE CETONAS POLICICLICAS RACEMICAS

En el estudio de estructuras complejas de los tipos I, II y III, uno de los problemas más difíciles, o al menos laboriosos, que se plantean es sin lugar a dudas el de su síntesis, si se tiene en cuenta el elevado número de pasos de que deben constar, ya que las sustancias de partida comercialmente asequibles son relativamente sencillas, y los precisos requerimientos estereoquímicos de los productos a obtener, en atención al tipo de estudios que se desea realizar con los mismos, lo que límita bastante las posibilidades de elección de rutas sintéticas.



La consideración cuidadosa de estas estructuras así como un exámen crítico de las distintas alternativas de síntesis de las mismas nos han conducido a un planteamiento sintético general para su obtención, que incluya el mayor número posible de intermediarios sintéticos comunes, y que se basa en el empleo sistemático, aunque no exclusivo, de dos tipos básicos de reacciones.

Un anillo de cetona saturada condensada con otra serie de ciclos carbonados, todos ellos de seis eslabones, con una estereoquímica fija, trans-sin para las cetonas I y II, y trans-anti para la III sugiere, de un lado, el empleo de la secuencia

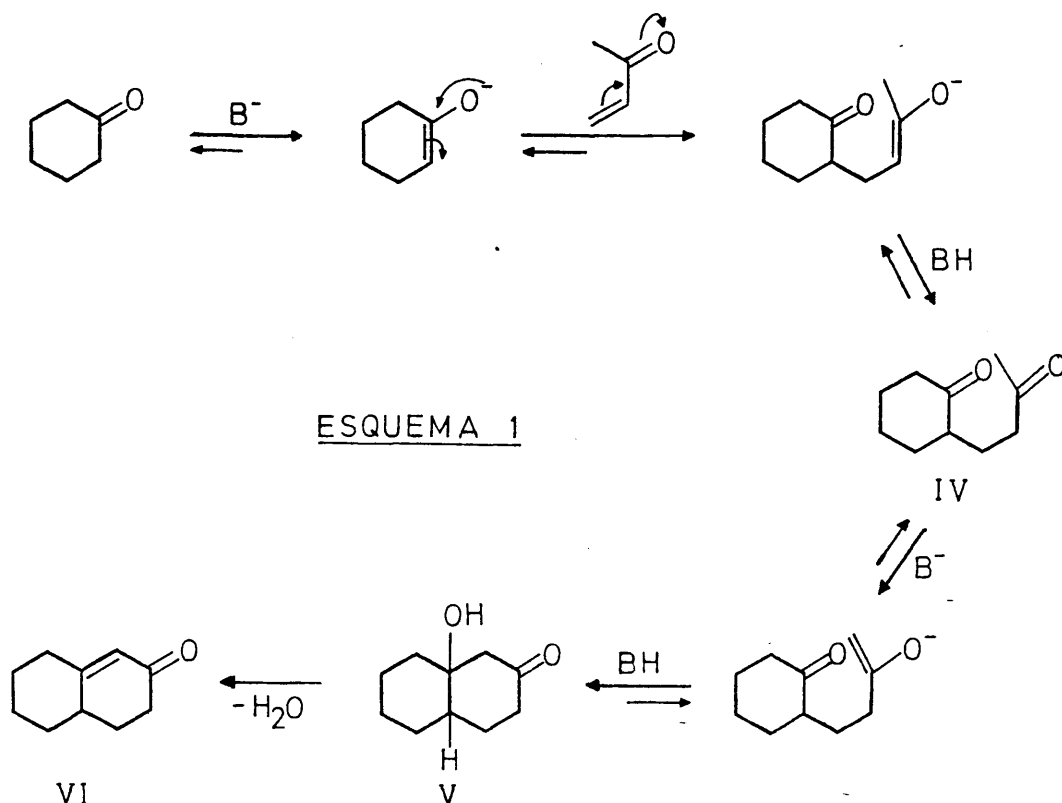
de anelación de Robinson en base a obtener una estructura de enona conjugada con un anillo más y, de otro, la reducción adecuada de dichos precursores enónicos, con objeto de obtener las cetonas saturadas con la estereoquímica que se pretende.

Dada la importancia y amplio uso de ambos tipos de reacciones en nuestro plan sintético general se exponen a continuación algunos aspectos de las mismas que consideramos de interés, sin que se pretenda hacer un estudio exhaustivo de las mismas.

1.1. LA SECUENCIA DE ANELACION DE ROBINSON EN LA CREACION DE SISTEMAS POLICICLICOS.

Desde su introducción hace aproximadamente cuarenta años, la secuencia de anelación de Robinson (1,2) ha sido, junto con las modificaciones subsiguientes, uno de los instrumentos sintéticos más ampliamente utilizados en Química Orgánica cicloalifática (3-10). El procedimiento original implica, en primer lugar, una adición tipo Michael (9,10), catalizada por una base, de una cetona o cetoéster sobre una vinilcetona para producir el 3'-oxobutil-derivado intermediario IV (Aducto de Michael). En segundo lugar, el aducto anterior sufre una condensación aldólica, que puede ser catalizada por ácidos o bases, originando el cetol V, el cual, finalmente, se deshidrata dando lugar al producto de anelación: un compuesto del tipo de la octalona VI. (Esquema 1).

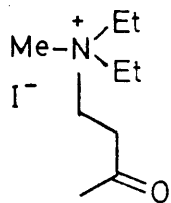
El primer paso de la secuencia de anelación, tal vez el más importante, es la adición de tipo Michael, catalizada por bases, a una cetona α , β -no saturada del sustrato cetónico de partida. Este proceso requiere la conversión preferencial del componente cetónico saturado en su enolato sin que se enolice el sustrato cetónico α , β -insaturado. En cuanto este último se enolice en cierta extensión puede tener lugar su polimerización y disminuir sustancialmente el rendimiento global del producto



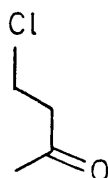
de anelación deseado. Otro requisito de la reacción de adición de tipo Michael es que el aducto formado se protone preferiblemente con mayor eficiencia que el enolato de la cetona saturada de partida. Si se pueden conseguir las condiciones de reacción y los reactivos de manera que se cumplan estos dos requisitos, la adición de tipo Michael, en otro caso reversible, será prácticamente irreversible, y cabrá esperar rendimientos altos del aducto.

Un método para lograr esto consiste en utilizar un precursor del fragmento de cetona α , β -no saturada que genere sólo lentamente tal componente reactivo bajo las condiciones básicas de la reacción. De esta manera, en cada momento, sólo están presentes concentraciones bajas de la enona, consiguiéndose así suprimir la polimerización. Los precursores que han resultado efectivos son el metoyoduro-VII (2,11), formado a partir del producto de la reacción de la base de Mannich de la acetona, y la clorocetona VIII (12-15), formada por la reacción de Darzens entre

el cloruro de acetilo y el etileno.



VII



VIII

Ambas cetonas β -sustituidas, generan la metilvinilcetona requerida bajo las condiciones básicas de la reacción de anelación. Los compuestos VII y VIII, así como diversos homólogos que retienen la porción estructural de cetona β -sustituida, han sido utilizados con éxito en el proceso de anelación (2,12,14, 16-20).

Las condiciones de reacción y en definitiva el rendimiento del producto de anelación están determinadas también por el carácter de los sustratos cetónicos saturados. Cuanto más ácido sea el hidrógeno perdido en la formación del enolato de la cetona tanto más suaves habrán de ser las condiciones de reacción. Las condiciones de reacción más suaves originan, a su vez, menores complicaciones por reacciones secundarias y, en consecuencia, un rendimiento mayor del aducto. Por ello, si se quiere incrementar dicho rendimiento, debemos aumentar la acidez del hidrógeno adyacente al grupo cetónico saturado, es decir, conseguir una especie con carácter carbaniónico sobre el carbono α respecto al grupo carbonilo que resulte relativamente poco básica.

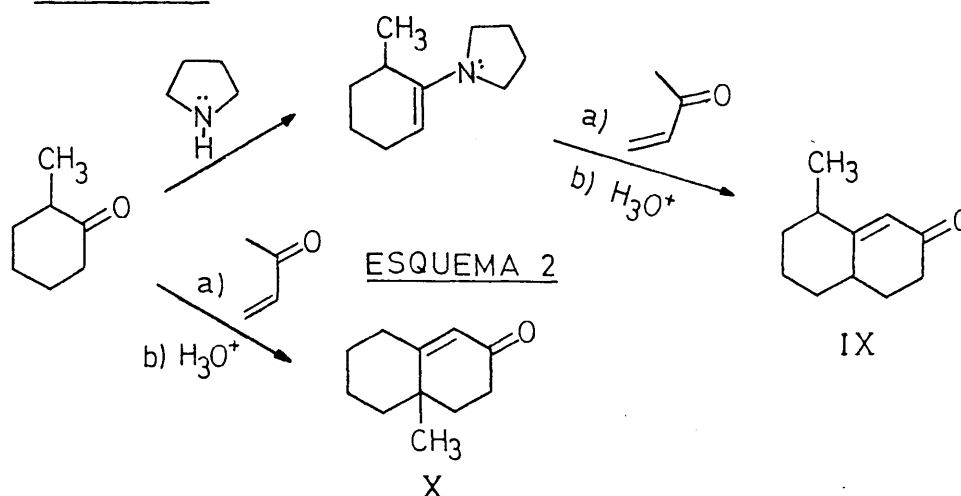
Existen diversos métodos para lograr este objetivo, métodos que, por otra parte, controlan la orientación de la alquilación y evitan la posibilidad de di- o poli-alquilación.

1.1.1. Anelaciones con enaminas.

Un procedimiento elegante para incrementar el rendimiento en la adición de tipo Michael de un compuesto carbonílico se basa en el empleo de enaminas como reactivos intermediarios. Su uso en secuencias de anelación ha sido ampliamente estudiado (9,21-27).

El empleo de enaminas con su relativa baja basicidad y alta nucleofilia produce frecuentemente buenos rendimientos en reacciones de anelación con vinilcetonas en aquellos casos en que la reacción con el correspondiente compuesto carbonílico, en el medio fuertemente básico necesario para la generación de los enolatos, falla, debido principalmente a la autocondensación del compuesto carbonílico y/o a la polimerización de la vinilcetona. Por ejemplo, la propia ciclohexanona da directamente un pobre rendimiento en el producto de anelación, pero mediante el uso de la enamina el rendimiento se eleva al 71% (25).

Por otra parte, el uso de una enamina modifica el curso de la anelación dado que la adición ocurre en la posición menos sustituida cuando se trate de una cetona cíclica α -sustituida. Así, por ejemplo, la enamina de la 2-metilciclohexanona se sustituye preferentemente en la posición 6 (25) para originar el compuesto IX en lugar del compuesto X que se formaría por reacción directa de la cetona saturada con la cetona α, β -insaturada. (Esquema 2).

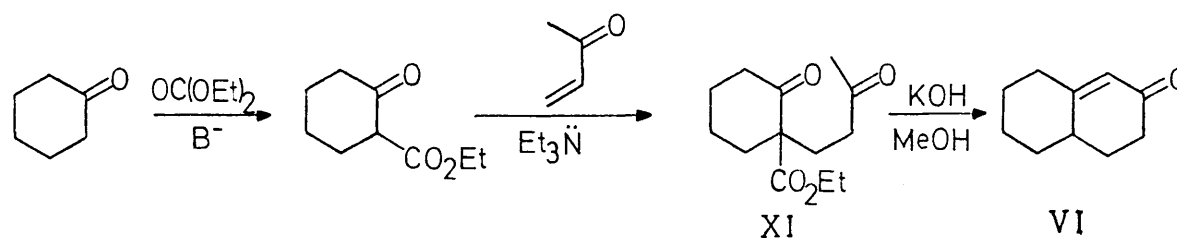


1.1.2. Anelaciones con grupos activantes u orientadores.

Otro método mediante el cual se puede aumentar el rendimiento en un producto de anelación consiste en incorporar un grupo activante, adyacente al carbonilo saturado.

La alquilación de 1,3-dicetonas con un aceptor de Michael puede realizarse en condiciones muy suaves (28,29) de tal forma que el aducto de Michael (3'-oxobutilderivado) puede ser aislado con facilidad. Con las monocetonas puede realizarse una operación similar cuando previamente a la condensación con un agente alquilante, se introduce un grupo activante para formar un compuesto β -dicarbonílico intermediario. Dado que la acidez del hidrógeno α aumenta grandemente, la adición de Michael tendrá lugar con mayor eficacia. Los grupos activantes más comunes son el etoxycarbonilo (30-32) y el formilo o hidroximetileno (33-34). El primero puede obtenerse por condensación de la cetona con carbonato de dietilo mientras que el último puede prepararse por condensación de la cetona con formiato de etilo (35-37).

En el caso de la ciclohexanona, la octalona VI deseada se puede obtener con un 50% de rendimiento global, convirtiendo primero la cetona en la 2-carbetoxiciclohexanona. (Esquema 3).

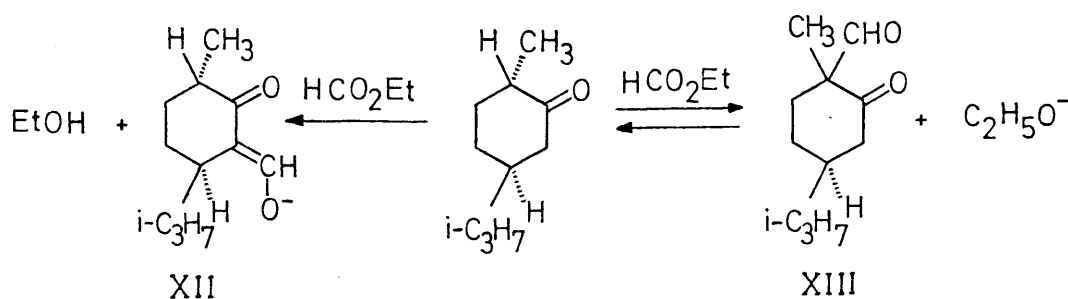


Como puede advertirse cuando se utiliza el β -cetoéster es posible emplear la propia metilvinilcetona en la adición de Michael; la trietilamina es una base suficientemente fuerte para efectuar la enolización necesaria. De esta manera el proceso de anelación de Robinson se puede fragmentar en sus dos partes y

aislar, si se desea, el aducto inicial de tipo Michael XI.

Las condiciones básicas, más fuertes, necesarias para efectuar la condensación de tipo aldólico son también condiciones hidrolíticas; por ello, el grupo carbetoxilo (o formilo) activante se elimina de hecho por hidrólisis y descarboxilación previo a la condensación de tipo aldólico. Este resultado significa que se puede introducir el grupo carbetoxilo (o formilo) más o menos como si fuera un catalizador con el fin de facilitar el proceso global de anelación.

Por otra parte, ambos grupos activantes son usados frecuentemente como grupos orientadores para dirigir la alquilación de forma preferente sobre la posición menos sustituida. Corey y Nozoe en la síntesis del helmintosporal (34) llevan a cabo la acilación de la carvomentona obteniendo únicamente el producto formilado en C-6, β -cetoaldehído que en las condiciones básicas de la reacción pierde un protón para formar el enolato XII y no revierte a la carvomentona de partida. Por otro lado la acilación en C-2 originaría el compuesto XIII, en el cual no es posible la formación del enolato estable, por lo que en las propias condiciones de la reacción revertiría al producto de partida. (Esquema 4).



ESQUEMA 4

1.1.3. Anelaciones con grupos de bloqueo.

La tendencia de las cetonas vinílicas a polimerizarse y la alquilación preferente de los átomos de carbono α , más sustituidos, son, según acabamos de ver, dos de las restricciones más importantes a que está sometida la anelación de Robinson, para las que se han encontrado ingeniosas soluciones, modificando en algún sentido el esquema básico original. Un tercer tipo de complicación que puede presentarse en este proceso es la posibilidad de di o polialquilación, que tiende a ocurrir con facilidad como resultado de la acidez similar de la cetona de partida y los aductos de Michael iniciales, como se muestra en el Esquema 5.

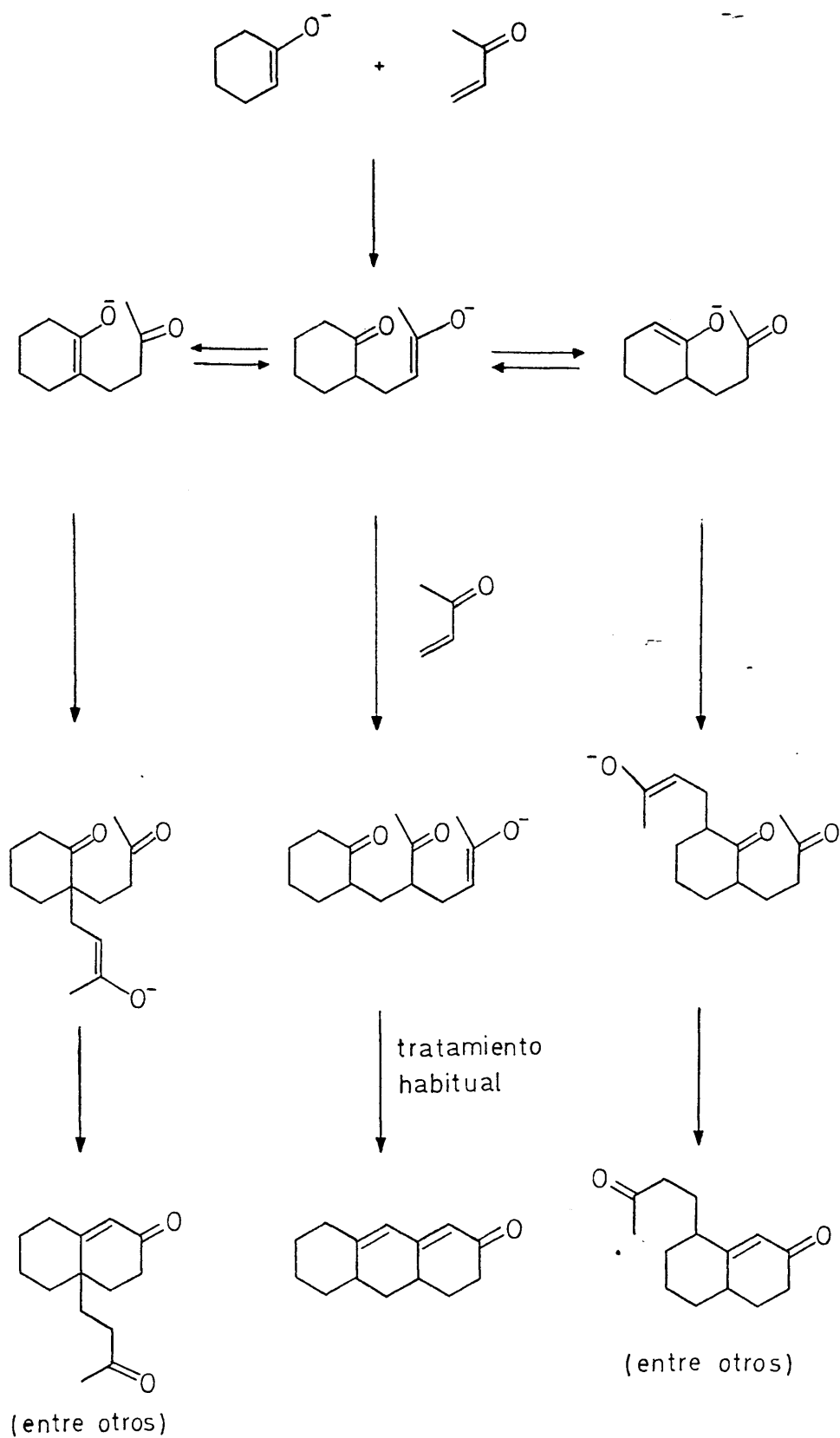
La alquilación con una segunda molécula de metilvinilcetona puede ocurrir antes o después de la tautómerización del aducto de Michael inicialmente formado, dando lugar a diferentes productos de alquilación.

Woodward y col. (33) han demostrado el empleo del grupo hidroximetileno no sólo como grupo activante y orientador sino también como grupo de bloqueo para minimizar la dialquilación. El grupo formilo es muy fácilmente eliminable por acción de una base una vez que la reacción de Michael se ha verificado.

Debe advertirse, no obstante, que ningún grupo de activación-bloqueo puede evitar totalmente la di-, o incluso polialquilación del propio aducto de Michael inicialmente formado (enolato no tautomerizado). Por ello, la aparición en mayor o menor cantidad de subproductos finales dienónicos o polienónicos con anillos extra, es una constante en la mayoría de estas reacciones.

Para ser eficaz, un grupo de bloqueo ha de cumplir, entre otras, las siguientes condiciones:

- Ha de introducirse con facilidad.
- Debe ser estable en las condiciones de reacción propuestas.



ESQUEMA 5

- Ha de evitar que la reacción ocurra en el lugar que el ocupa.
- Debe ser fácil de eliminar o utilizar en las etapas sintéticas posteriores.

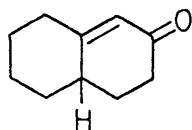
En los procesos de anelación de tipo Robinson, suele ser frecuente que la alquilación deba realizarse en la posición, en principio, menos favorable para ser activada. El problema se resuelve aprovechando la fácil reactividad de la posición α no deseada para provocar su bloqueo total, por condensación de un nucleófilo apropiado con la correspondiente hidroximetilacetona. Los grupos de bloqueo más usuales son el isopropoximetileno (38), N-metilanilinometileno (39,40), furfurilideno (41) y n-butiltiometileno (42). De todos ellos, el n-butiltiometileno es el más versátil y uno de los más utilizados. Posteriormente, se introduce un segundo grupo hidroximetilénico o similar grupo activante en la posición α deseada. Siguiendo luego el proceso habitual, el grupo activante y el de bloqueo se eliminan en la etapa hidrolítica final.

1.2. ESTEREOQUIMICA DE LA REDUCCION DE CETONAS α , β -NO SATURADAS CON Li/NH_3 .

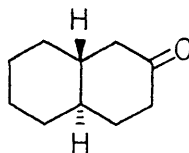
La reducción de enonas policíclicas con litio en amoniaco líquido ha sido, junto con las anelaciones de Robinson, la reacción más ampliamente utilizada por nosotros, a fin de obtener la estereoquímica fija que pretendíamos.

En la bibliografía se encuentran numerosos antecedentes de reducciones catalíticas de cetonas policíclicas α , β -no saturadas del tipo VI. Por regla general se forman los correspondientes isómeros cis de las cetonas saturadas (2,16,43); sin embargo, hay casos en los que se obtienen el isómero trans (44) o una mezcla de

isómeros cis y trans de las cetonas reducidas (45).



VI

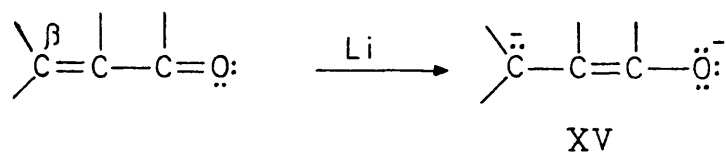


XIV

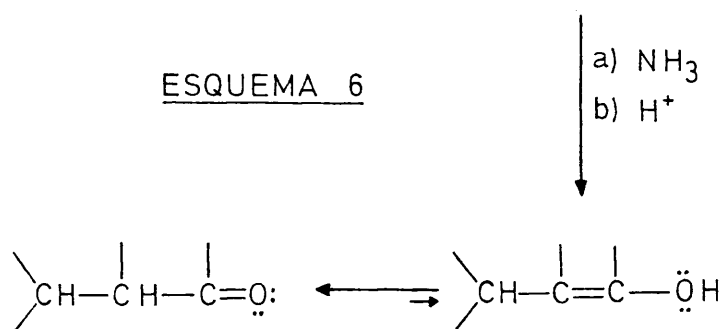
Por el contrario, la reducción química del mismo tipo de compuestos origina los isómeros trans (46,47), ocurriendo también invariablemente la reducción de las cetonas saturadas a los correspondientes alcoholes secundarios. Con posterioridad, Djerassi y col. (48-50) reducen una cetona esteroídica α , β -no saturada del tipo VI, obteniendo el isómero trans sin que se afecte el grupo carbonilo, empleando litio en amoniaco líquido en ausencia de alcohol; en presencia de alcohol se verifica la ulterior reducción al alcohol saturado correspondiente. Banerjee y col. (51), y más tarde Augustine (45b), con ligeras modificaciones del procedimiento de Djerassi reducen la octalona VI a la trans-2-decalona XIV, exenta por completo del isómero cis. El mismo autor verifica que la reducción de VI en presencia de alcohol conduce a trans-2-decalol.

El mecanismo propuesto por Barton y Robinson (52), implica una adición-1,4 de dos electrones para originar un dianión, XV, que es protonado por el amoniaco en el centro carbaniónico β más básico, dando lugar al enolato correspondiente a la cetona saturada. La neutralización final por adición de un ácido, conduce a ésta, vía el correspondiente enol. (Esquema 6).

La reducción puede encuadrarse, por consiguiente, como un proceso de reducción vía carbaniónica y la estereoquímica del producto final (en la posición β), vendrá determinada por la estereoquímica de la protonación del carbanión XV, formándose



ESQUEMA 6



el epímero más estable en dicho átomo de carbono. Este mecanismo explica, además, que en presencia de ácidos suficientemente fuertes (alcohol) para protonar el enolato pueda ocurrir la posterior reducción al alcohol saturado.

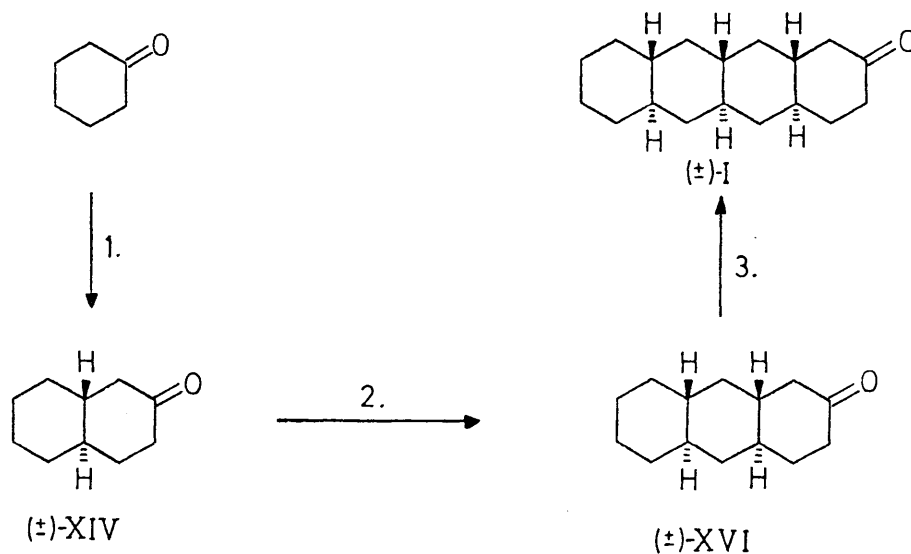
Stork y Darling (53) revisan posteriormente las conclusiones de Barton y Robinson estableciendo la siguiente regla: en la reducción de un sistema de octalona, del tipo VI, con litio en amoniaco líquido el producto más estable de los dos isómeros (cis y trans) será aquel que tenga axial el nuevo hidrógeno introducido en el anillo de cetona. Como la posición β , en estos casos, es cabeza de puente entre ambos anillos, se originará la estereoquímica trans en dicha unión de anillos incluso en aquellos casos en que el isómero trans no sea el más estable. Esto es así, establecen dichos autores, en base al carácter tetraédrico del carbono β en el estado de transición, ya que si fuera trigonal sería de esperar una considerable cantidad de isómero cis, y esto es contrario a la experiencia.

1.3. (±)-TRANS-SIN-TRANS-SIN-TRANS-PERHIDRONAFTACEN-2-ONA (I)

Las consideraciones anteriores acerca del proceso de anelación de Robinson y la estereoquímica de la reducción de cetonas α , β -insaturadas con litio en amoniaco líquido, sitúan el marco para el estudio de la obtención de la cetona tetracíclica I, mediante anelaciones sucesivas que parten de la ciclohexanona. De lo expuesto en dichos antecedentes podemos deducir que no debemos planear llevar a cabo tales secuencias de anelación sobre los propios sustratos cetónicos, que, con toda seguridad, conduciría a rendimientos muy bajos.

Dado que no existen sustituyentes angulares en el producto tetracíclico deseado, puesto que se trata de obtener esqueletos base, podrían, en principio, parecer adecuados como intermediarios bien la enamina, formada con pirrolidina, o bien el hidroximetilenderivado. Con la finalidad de poder comparar resultados, en algún caso se ha verificado el proceso de anelación sobre ambos tipos de intermediarios, obteniendo los resultados que se comentan en el correspondiente apartado.

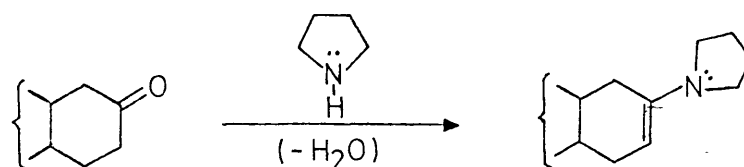
La siguiente secuencia de reacciones resume la preparación de este compuesto:



Dicha ruta sintética consta de tres etapas, cada una de las cuales se ha realizado utilizando el procedimiento de anelación de Robinson (54,55), mediante el cual se forma la correspondiente enona conjugada con un nuevo ciclo condensado línealmente con los anteriores y cuya reducción con Li/NH_3 conduce a la cetona ciclohóloga superior con uniones trans-sin respecto a la de partida.

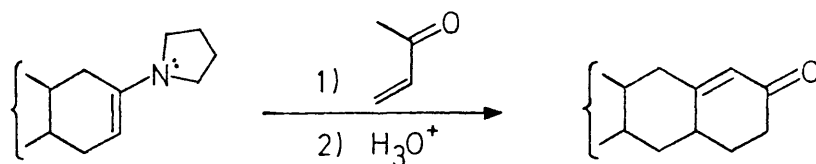
A su vez, los pasos de que consta cada una de las etapas corresponden a:

a) Formación de la enamina correspondiente con pirrolidina. Responden al siguiente esquema general:



Todas ellas han sido preparadas siguiendo el procedimiento general descrito por Stork y col. (25)

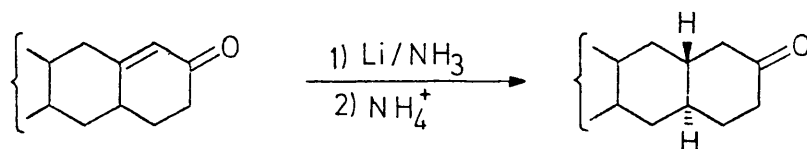
b) Alquilación de enaminas con metilvinilcetona y ciclación posterior a la enona conjugada de un ciclo más. Responden al esquema general:



Se ha realizado esta reacción en dos medios diferentes; en benceno a reflujo, según se describe por Stork y col. (25) para la preparación de la $\Delta^{1,9}$ -2-octalona (VI) y la enona tríciclica XVII, y/o en dioxano a temperatura ambiente, de la mis

ma forma que Fernández, Kirk y Scopes (56) para la misma cetona XVII. La hidrólisis ulterior se efectúa con una disolución tamponada de acético/acetato sódico, cuando la reacción es en benceno, o con ácido clorhídrico diluido cuando el medio empleado es dioxano.

c) Reducción de la enona anterior con Li/NH_3 . Según el esquema:



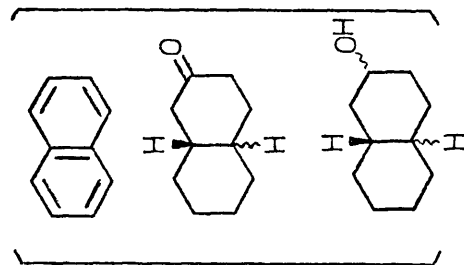
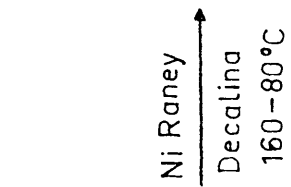
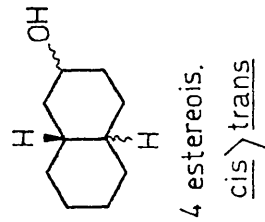
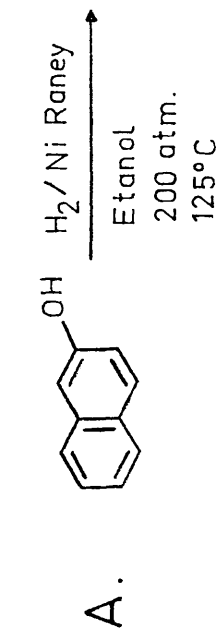
En todos los casos se ha seguido el procedimiento de R.L. Augustine (45b) para la reducción de $\Delta^{1,9}$ -2-octalona, con ligeras modificaciones experimentales por lo que respecta a los términos superiores tricíclico y tetracíclico.

1.3.1. (±)-trans-perhidronaftalen-2-ona (XIV)

Se ha preparado esta cetona bicíclica a partir de ciclohexanona siguiendo la serie de reacciones indicadas en el Esquema 7-B.

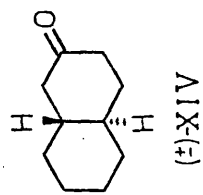
La $\Delta^{1,9}$ -2-octalona (VIa) se obtuvo según el procedimiento descrito por Stork y col (25), por reacción del 1-pirrolidino-ciclohexeno, preparado a partir de ciclohexanona y pirrolidina, con metilvinilcetona a reflujo de benceno, y posterior hidrólisis con acético/acetato sódico. El producto resulta ser una mezcla de dos componentes, VIa y VIb, con una composición relativa (por c. g. l.) del 78 y 22%, respectivamente. Su espectro I.R. presenta la banda más intensa a 1670 cm^{-1} , de vibración de tensión de $\text{C}=\text{O}$ α , β -insaturado que confirma a la enona conjugada (VIa) como producto principal.

Con el fin de preparar una composición más rica en el isómero conjugado, la mezcla inicial se somete a isomeriza-

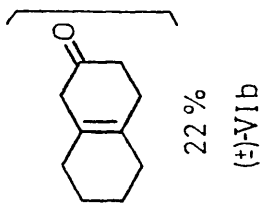
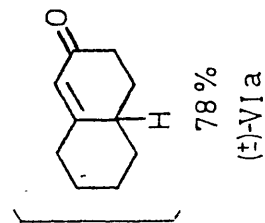
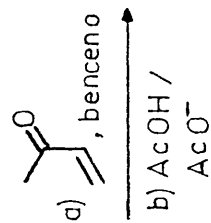
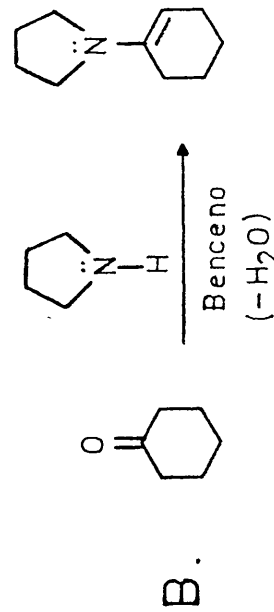


a) crom. col.
 b) $\text{CrO}_3 / \text{AcOH}$

trans > cis



ESQUEMA 7



a) Li / NH_3
 b) NH_4^+

ción, a reflujo de etanol, empleando como catalizador unas gotas de ácido clorhídrico concentrado. Tal procedimiento difiere de otros descritos en la bibliografía para transformaciones similares en sustratos diferentes, que emplean ácido oxálico en elevada proporción (57). Pasadas las dos primeras horas de reacción no se observa variación en la relación $\Delta^{1,9}/\Delta^{9,10}$, que alcanza un valor máximo de 15,7 (94% de isómero conjugado).

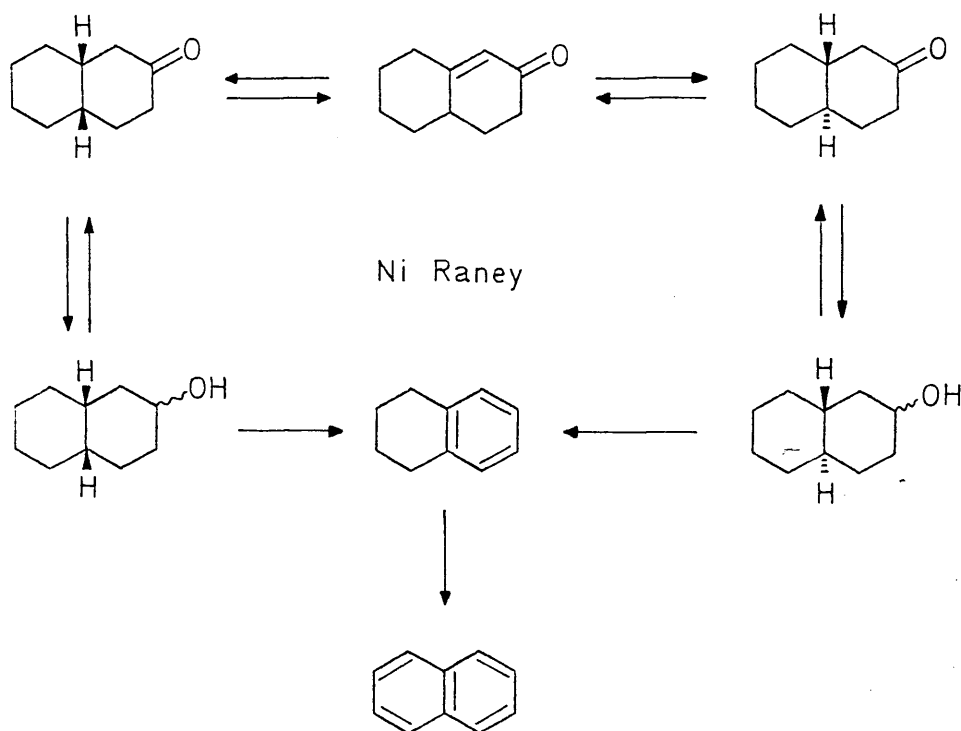
Para algunas de las transformaciones ulteriores se empleó esta mezcla equilibrada y para otras la mezcla bruta sin equilibrar.

La trans-2-decalona (XIV) se preparó a partir de la mezcla de octalona sin isomerizar siguiendo el procedimiento de Augustine (45b). Se obtuvo una decalona exenta de isómero cis. Pudo constatarse además, según se deduce del examen de los análisis c. g. l., que la cuantía de enona no conjugada que se reduce es prácticamente despreciable.

La cetona XIV se obtuvo también, por hidrogenación catalítica del 2-naftol, seguida de isomerización de la mezcla de 2-decaloles y oxidación posterior (56), según se indica en el Esquema 7-A. El procedimiento no es tan satisfactorio como el basado en la secuencia de anelación, ya que no puede evitarse que el isómero trans vaya acompañado de cierta cantidad de cis, cuya separación resulta harto laboriosa. Por otra parte el rendimiento global es, por este método, considerablemente inferior.

La mezcla de 2-decaloles obtenida por hidrogenación del 2-naftol, conteniendo aproximadamente un 75% de isómeros cis, se isomerizó, con Ni Raney en decalina, a una mezcla enriquecida en isómeros trans, siguiendo un trabajo de Mitra y Elliot sobre isomerizaciones de 3-hidroxi-esteroides (58). Los productos principales de la isomerización son naftaleno, trans-2-decalona y trans-2-decaloles. El rendimiento en naftaleno, producto final más estable al que revierten todas las especies presentes en los equilibrios implicados en el proceso (Esquema 8), aumenta con el

tiempo, por lo que existe un tiempo óptimo de 65-70⁻ horas; a tiempos superiores la relación trans/cis ya no aumenta apreciablemente, mientras que, por el contrario, disminuye la proporción de productos oxigenados/hidrocarburo.

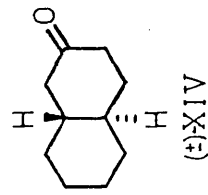
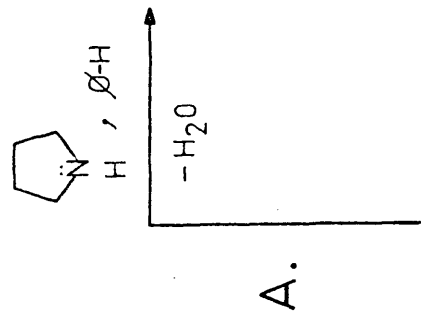


ESQUEMA 8

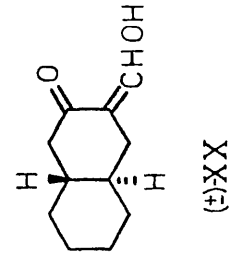
1.3.2. (±)-trans-sin-trans-perhidroantracen-2-ona (XVI)

A partir de trans-2-decalona y utilizando indistintamente las variantes vía enamina e hidroximetilenderivado del proceso de anelación de Robinson, se obtuvo la enona conjugada XVII (Esquema 9), que por reducción posterior con litio en amoníaco nos condujo a la cetona saturada tricíclica XVI, ya descrita (56).

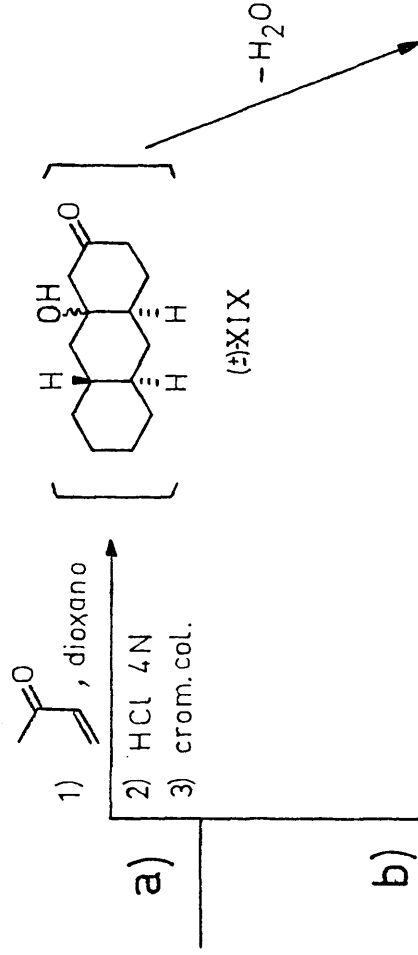
La enona XVII fue obtenida, por vez primera, por Du Feu, Mc. Quillin y Robinson (2) por anelación directa de la trans-2-decalona con el metoyoduro de la base de Mannich (VII), con bajo



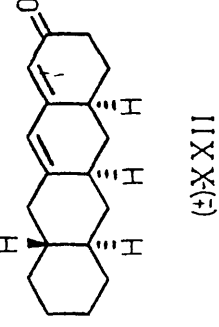
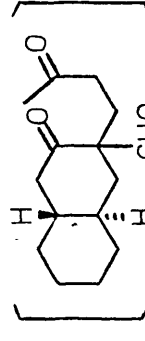
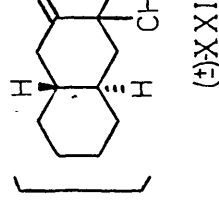
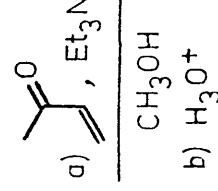
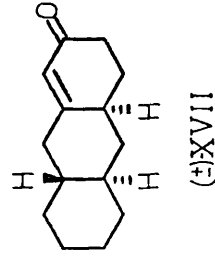
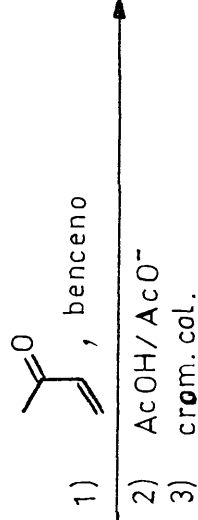
B.



ESQUEMA 9

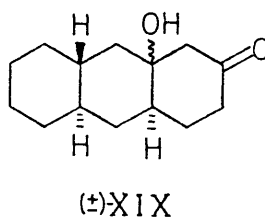
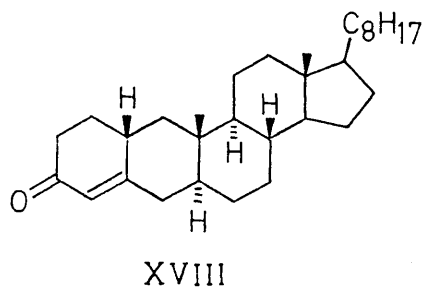


b)



rendimiento. Posteriormente Stork (25) y Fernández (56) la preparan mediante un proceso de anelación vía enamina, efectuando la reacción en benceno a reflujo el primero de ellos y en dioxano a temperatura ambiente el segundo, mejorando ambos el rendimiento considerablemente. En nuestro caso, empleando la variante vía enamina (Esquema 9-A), se han obtenido rendimientos globales del 35 y 27% en dioxano y benceno, respectivamente. Se ha utilizado, además, un procedimiento alternativo, no descrito anteriormente para la síntesis de este compuesto XVII, aunque si para otros referibles (59), consistente en una anelación de Robinson a través del 3-formilderivado de la trans 2-decalona (Esquema 9-B). Con tal procedimiento se logró un rendimiento del 31%.

La enona tricíclica XVII está estructuralmente relacionada con el análogo esteróidico pentacíclico XVIII, obtenido por adición de un anillo extra sobre el anillo A del esteroide correspondiente (59). La enolización Δ^2 en sistemas de trans-decalina es la preferida (60); lo mismo ocurre en la enaminación Δ^2 ; ello asegura que el compuesto tricíclico XVII, como el esteroide pentacíclico, pertenezca a la serie de perhidroantraceno y no a la de perhidrofenantreno.



En el proceso de anelación a través de la enamina, cuando la reacción se verifica en dioxano la hidrólisis ulterior se efectúa con ácido clorhídrico diluido a reflujo. En función del tiempo de ebullición se aíslan, en los diferentes ensayos

realizados, junto con la enona XVII -producto principal-, cantidades variables de un compuesto al que se asigna la estructura XIX de β -hidroxicetona. Este producto no se detecta cuando la reacción se realiza en benceno, debido posiblemente al mayor tiempo de hidrólisis.

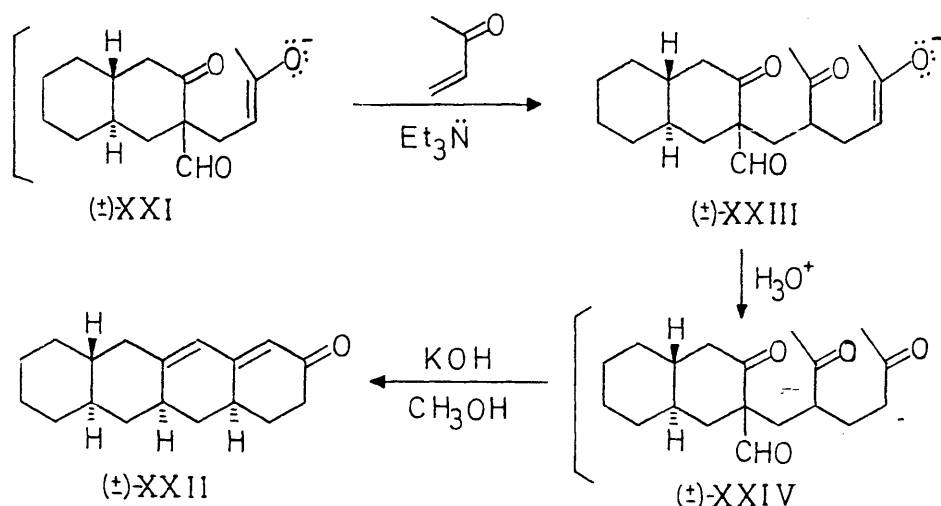
Dicho compuesto, de p. f. $195-8^{\circ}\text{C}$, ha sido aislado por vez primera en esta reacción y caracterizado por sus datos espectroscópicos y microanálisis. Su deshidratación a la enona XVII, efectuada con potasa acuosa metanólica a reflujo, confirma su estructura. Su formación es fácilmente explicable ya que se trata de un intermediario obligado en todo proceso de anelación (Esquema 1). En la bibliografía existen antecedentes de aislamiento de intermediarios referibles cuando la reacción se efectúa en condiciones suaves, con un sustrato activado. (61).

En su espectro I.R. aparecen dos bandas de absorción, más importantes, a 3360 y 1705 cm^{-1} , de vibraciones de tensión O-H y C=O, respectivamente. Su espectro de R.M.N. en DMSO-d_6 presenta, como más característico, un singlete a $\delta\ 4,3$, que desaparece en presencia de ácido trifluoracético, y que se asigna al protón hidroxílico. El espectro de masas muestra el ión molecular a $m/e\ 222$ con una abundancia relativa del 70%. El pico base es el de $m/e\ 152$. La fragmentación M-18, ($m/e\ 204$, 25%) que corresponde a la pérdida de agua, también aparece en el espectro.

Del producto bruto final, obtenido en la secuencia de anelación vía hidroximetilenderivado se aisló, por cromatografía en columna, junto a la enona mayoritaria XVII un compuesto que resultó ser idéntico a la dienona XXII obtenida directamente, por vía independiente, a partir de la enona XVII por aplicación de la misma secuencia anterior. Sus propiedades físicas así como sus datos espectroscópicos coinciden con los descritos para la misma dienona XXII en los apartados II-1.6 y III-3.2. Dicho subproducto es similar a los obtenidos por Bloch y

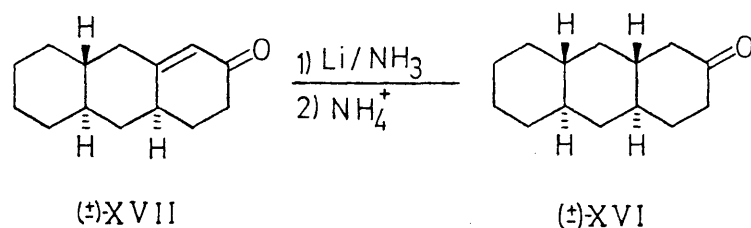
Ourisson (59) en la preparación de derivados pentacíclicos de esteroides con un nuevo ciclo A', XVIII, así como los obtenidos por nosotros en la síntesis de dienonas tricíclica y tetracíclica que se discuten posteriormente.

El mecanismo que explicaría su formación podría esquematizarse de la siguiente manera:



Por alquilación del enolato XXI con una nueva molécula de metilvinilcetona, en el medio de reacción básico en que se encuentra, se formaría el enolato XXIII, el cual por captación de un protón originaría el compuesto XXIV, que, finalmente, se transforma en la dienona XXII mediante una doble ciclación y deshidratación en medio fuertemente básico.

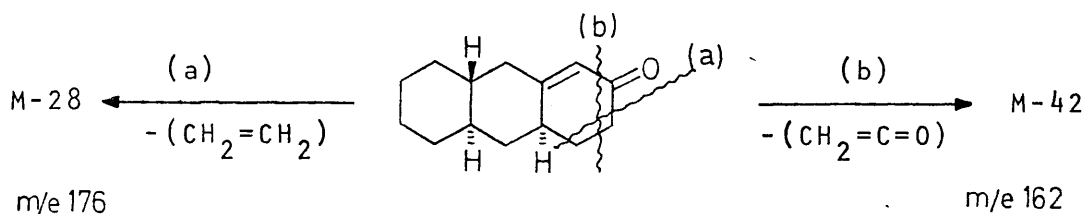
Finalmente, se preparó la cetona saturada XVI por reducción con Li/NH_3 de la enona XVII, de la forma habitual para este tipo de compuestos (45b).



Dicho compuesto XVI se preparó por vez primera por Fernández (56) por reducción de la enona precursora con Li/NH_3 , empleando un exceso de metal, 4,6 átomos-gramo de Li/mol de enona, y THF como codisolvente. Obtuvo de esta forma una mezcla de cetona y su(s) alcohol(es) correspondiente(s), que fue necesario oxidar a fin de obtener la cetona tricíclica pura. En nuestro caso, se ha conseguido un notable incremento en el rendimiento de la reducción (60%) empleando cantidades estequiométricas de litio y de enona, así como una mezcla éter-dioxano como codisolventes de reducción. De esta manera, además, se consigue que la reducción se detenga en el producto carbonílico sin que progrese hasta el alcohol saturado.

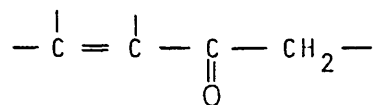
Las propiedades físicas de los compuestos XVI y XVII, así como sus datos espectroscópicos (U.V, I.R y R.M.N.) y microanálisis, coinciden con los descritos para ellos en la bibliografía. Los espectros de masas de ambos compuestos son descritos por vez primera.

En el correspondiente a la enona XVII el ión molecular se acusa a m/e 204 con una abundancia relativa del 72%. El pico base es el fragmento de m/e 176, (M-28), que debe corresponder a una pérdida de etileno. Otra fragmentación importante es la que se presenta a m/e 162, (M-42) correspondiente, muy posiblemente, a la pérdida de una molécula de cetena, $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$, o su equivalente, con una abundancia del 22%. Estas dos fragmentaciones son típicas de cetonas α,β -no saturadas del tipo estudiado (62) y corresponderían, en nuestro caso, a las rupturas (a) y (b) que se indican:



La pérdida de etileno, ruptura (a), es fácil de interpretar en términos de una ruptura α inicial, seguida de homólisis del enlace $\text{C}_4\text{-C}_{4a}$ para originar el catión-radical que corresponde al fragmento (M-28).

Las rupturas del tipo (b), que ocurren entre el doble enlace olefínico y el grupo carbonílico, son procesos que no pueden ser fácilmente racionalizados en términos de desplazamientos electrónicos favorables. El requisito estructural, según Djerassi y col. (62), para la aparición del ión M-42 en cetonas α,β -no saturadas implica la existencia de un grupo metilénico contiguo al carbonilo, es decir el agrupamiento:

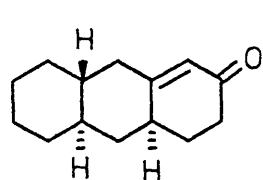


El espectro de masas de la cetona saturada XVI presenta el ión molecular a m/e 206, siendo, además, el pico base. La fragmentación más importante se debe al ión M-44 (m/e 162), que debe corresponder a una pérdida de $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$, que es típica en compuestos con estructura de trans-2-decalona sin sustituyentes en posiciones angulares (63).

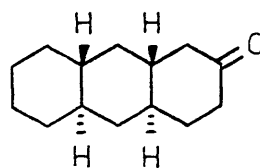
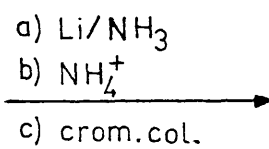
1.3.3. (±)-trans-sin-trans-sin-trans-perhidronaftacen-2-ona (I)

La cetona tetracíclica I se obtuvo de forma análoga a la indicada para las ciclohómulogas inferiores, bicíclica y tricíclica. Por aplicación de la secuencia de anelación de Robinson sobre la cetona saturada XVI, empleando la variante vía enamina, se preparó la enona precursora XXVII, que por reducción con Li/NH_3 condujo al compuesto I, según se recoge en el Esquema 10.

La cetona XVI se transformó en la correspondiente enamina XXV, con pirrolidina, que por reacción con metilvinilcetona en dioxano y posterior hidrólisis ácida, dió la enona tetracíclica XXVII con un rendimiento global en producto cristalizado del 40%. Este compuesto, como su ciclohómulogo tricíclico ya citado, está estructuralmente relacionado con el esteroide pentacíclico XVIII (59). De la misma manera que en el caso de la enona XVII, la formación preferente del doble enla-

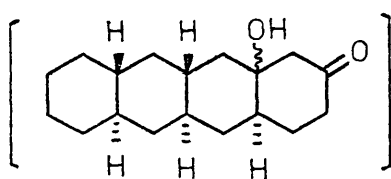
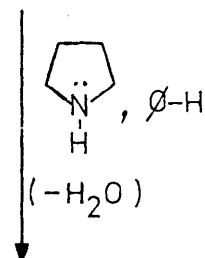


(±)-XVII

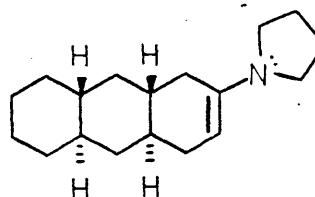
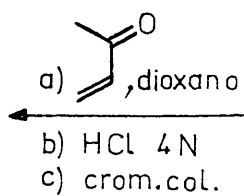


(±)-XVI

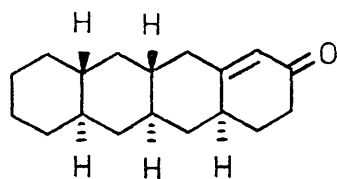
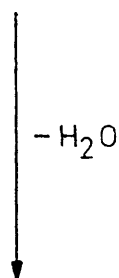
ESQUEMA 10



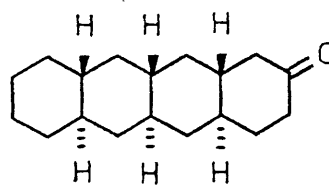
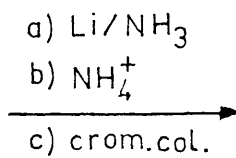
(±)-XXVI



(±)-XXV



(±)-XXVII



(±)-I

ce en posición 2 (60) (enolización o enaminación Δ^2), asegura que el compuesto tetracíclico pertenezca a la serie de perhidronaftaceno.

La enona XXVII, de p.f. 149-50°C, fue caracterizada por microanálisis y por sus espectros U.V, I.R, R.M.N. y E. Masas. La existencia del agrupamiento enónico conjugado se confirmó mediante la aparición de un máximo de absorción a 244 nm en su espectro U.V., realizado en solución de cloroformo, y por la presencia de bandas de absorción en el I.R. a 1660 (C=O α - β -insaturado) y 1610 (C=C). Su espectro de R.M.N. presenta un singlete a δ 5,85 correspondiente a un protón etilénico. El espectro de masas presenta el ión molecular a m/e 258, siendo también el pico base. Aparecen, asimismo, las fragmentaciones M-28 (94%) y M-42 (17%), debidas a pérdida de etileno y cetena respectivamente, que son típicas de esta clase de compuestos, como ya se discutió en el apartado anterior para la enona XVII.

Del producto bruto final obtenido en la secuencia de anelación se aísla, con bajo rendimiento, un compuesto de p.f. 200-1°C al que se asigna la estructura XXVI de β -hidroxicetona. Se trata del intermediario precursor del compuesto XXVII, al cual da origen cuando se somete a deshidratación con potasa acuoso-metanólica. Su formación se explica de la misma manera que la del compuesto tricíclico XIX ya mencionado. Sus espectros I.R. y de masas apoyan su estructura. El espectro I.R. presenta absorción a 3350 y 1705 cm^{-1} correspondientes, respectivamente, a las vibraciones de tensión de OH y C=O. En su espectro de masas aparece el ión molecular a m/e 276 (82%); el pico base aparece a m/e 219. A m/e 258 (36%) presenta un pico correspondiente a la pérdida de una molécula de agua, M-18. Otra fragmentación importante aparece a m/e 206 con una abundancia relativa del 89%.

La reducción con litio en amoniaco líquido de la enona

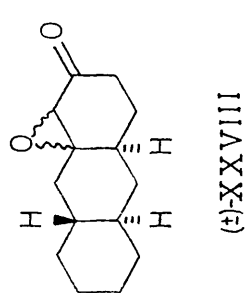
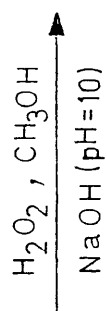
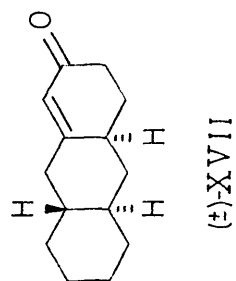
XXVII condujo, finalmente, a la cetona tetracíclica saturada. La transformación en este caso fue completa, apareciendo, junto a la esperada cetona una pequeña proporción de su alcohol, como lo prueban, en el espectro I.R. de la mezcla bruta de reacción, la ausencia de absorción de enona y la presencia, junto a la más fuerte absorción carbonílica a 1710 cm^{-1} , de otra muy débil a 3400 cm^{-1} de O-H.

Sus espectros I.R, R.M.N. y E. masas, así como el micro análisis, apoyan su estructura. En el I.R. aparece como más importante la absorción a 1710 cm^{-1} (C=O). Su espectro de R.M.N. presenta un multiplete complejo a $\delta\ 0,7-2,6$ correspondiente a la totalidad de los protones metilénicos y metínicos. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/e 260; se trata, además, del pico base. La fragmentación más importante se presenta a m/e 216 (97%) que corresponde al fragmento M-44; se trata de un tipo de fragmentación, ya visto para la cetona XVI, característico en sistemas de trans-2-decalona sin sustituyentes angulares.

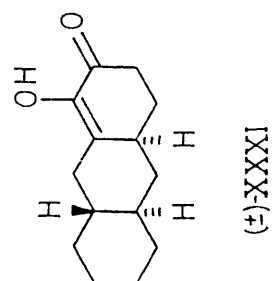
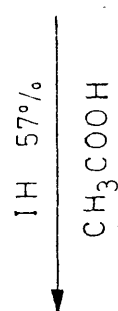
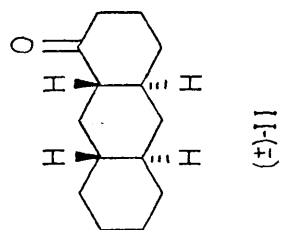
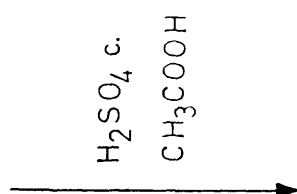
1.4. (±)-TRANS-SIN-TRANS-PERHIDROANTRACEN-1-ONA (II)

Ha sido posible su obtención mediante la serie de trans formaciones que se indican en el Eschema 11. El procedimiento es una extensión del utilizado por House y col. (64,65) para la preparación de un derivado de trans-1-decalona a partir de la correspondiente 2-octalona.

En nuestro caso una ruta sintética tal implica, en primer lugar, la epoxidación del doble enlace etilénico de XVII para originar la epoxicetona XXVIII; en segundo lugar, la aper tura del anillo oxiránico en dicho compuesto para obtener el α -cetoenol XXXI, que, finalmente, por reducción del agrupamien to carbonílico original da lugar a la pretendida cetona saturada II. El rendimiento global fue del 39%, superior al obte-



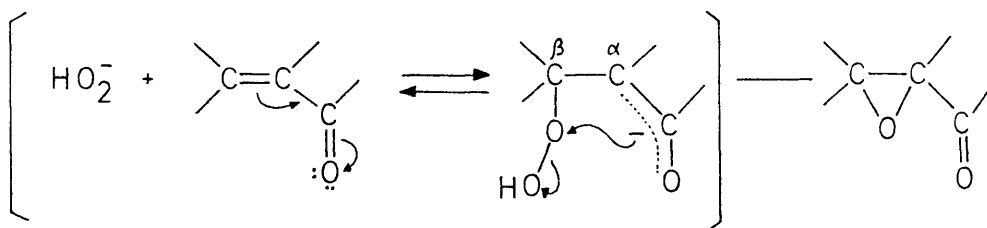
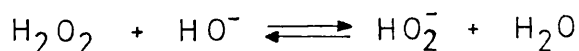
ESQUEMA 11



nido por House y col. en la síntesis del derivado 1-decalóni-
co (30%).

La enona XVII, sustancia de partida para dicha síntesis,
se obtuvo de la forma mencionada en el apartado II-1.3.2.

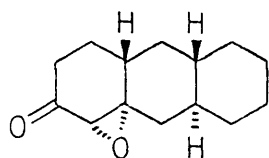
La conversión del compuesto XVII en la epoxicetona XXVIII
se realizó por oxidación con peróxido de hidrógeno en medio bá-
sico (pH 10). Este tipo de reacción de oxidación, de un doble
enlace olefínico conjugado con un grupo electroattractor, con
agua oxigenada en medio básico, fue primeramente estudiado por
Weitz y Scheffer (66). Su mecanismo, propuesto por Bunton y
Minkoff (67) implica una adición de tipo Michael del anión hi-
droperóxido, HO_2^- , generado "in situ", al sistema conjugado, se-
guida por un cierre de anillo en el anión enolato intermedia-
rio con salida simultánea de un ión hidróxilo, HO^- . Generalmen-
te esta reacción no es estereoespecífica, lo cual es fácilmen-



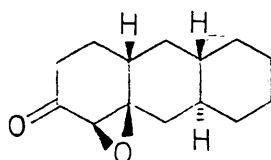
te comprensible si se considera que el carbanión enolato inter-
mediario tiene vida suficiente como para permitir la rotación
en torno al enlace α, β , antes de la ciclación final. La reac-
ción, no obstante, puede ser estereoselectiva, sobre todo en
enonas con el doble enlace olefínico endocíclico (68,69,70).
El requisito estereoelectrónico en el paso de ciclación implica,

en todos los casos, una disposición axial del grupo hidroperóxido en el carbanión intermediario.

La oxidación de Weitz-Scheffer de la enona tricíclica XVII condujo a una mezcla de epoxicetonas diastereómeras XXVIII-a y XXVIII-b, una de ellas mucho más abundante por lo que puede decirse que la reacción, también en nuestro caso, es altamente estereoselectiva. Estos resultados, además, son del todo referibles y concordantes, a los obtenidos en la epoxidación de Δ^4 -3-oxo-esteroídes (71,72,73). Después de varias recrystalizaciones de éter de petróleo se aisló el componente mayoritario puro, de p.f. 94,5-6°C.



(±)-XXVIII a



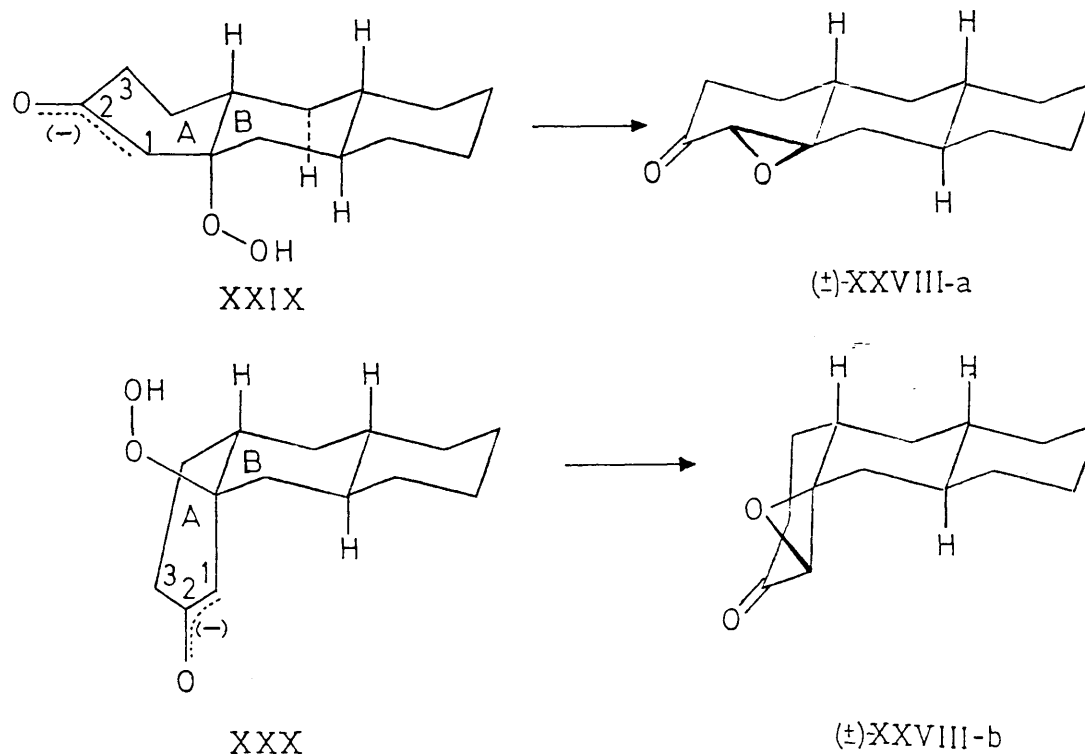
(±)-XXVIII b

El espectro I.R. de dicho compuesto presenta una banda de absorción a 1710 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión del grupo carbonilo. Su espectro de R.M.N. pone de manifiesto la existencia de un hidrógeno singular por medio de un singlete a $\delta\ 2,87$ que se asigna al hidrógeno situado entre ambos grupos oxigenados. En el espectro de masas aparece claramente el ión molecular a $m/e\ 220$, con una abundancia relativa del 42%; presenta el pico base a $m/e\ 121$.

Las configuraciones no fueron determinadas. No obstante se propone para el epóxido principal la configuración (XXVIII-b) en base al mismo tipo de argumentos aducidos por diversos autores para compuestos esteroídicos de este tipo. (71-73).

El grupo hidroperóxido, en el enolato intermediario pue-

de asumir dos disposiciones axiales diferentes con respecto al primer anillo (A en esteroídes) por lo que son posibles dos configuraciones, una de ellas con unión A/B trans XXIX y otra cis XXX, las cuales darían lugar, respectivamente a los epóxidos XXVIII-a y XXVIII-b.



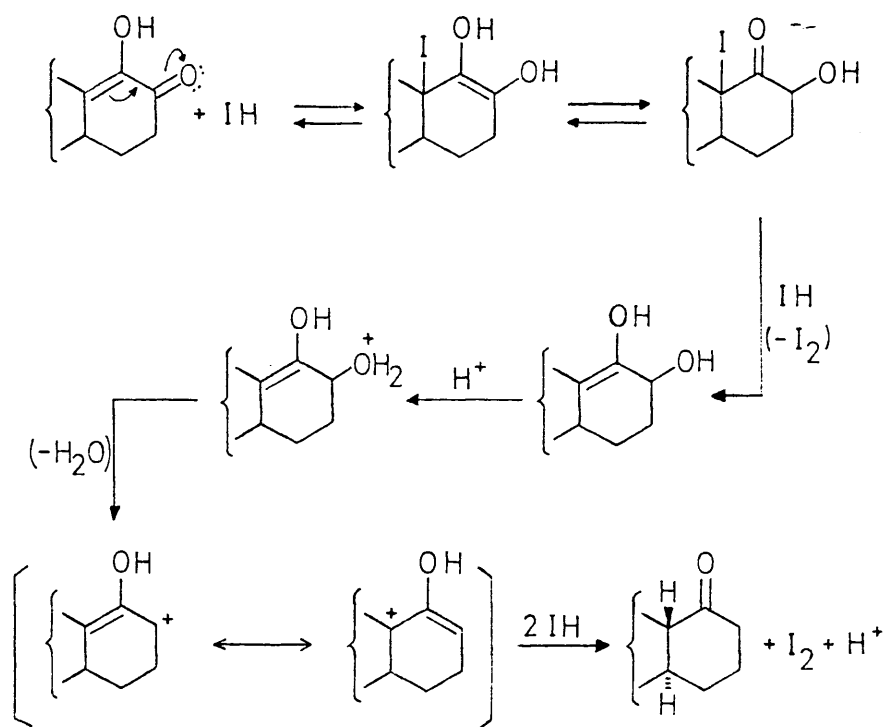
Dos efectos pueden ser los responsables de esta estereoselectividad (60). El anión intermediario debe estar más estabilizado en la configuración XXX, ya que en los sistemas de trans-decalina (60,74,75) es preferida la enolización Δ^2 (hacia el átomo de carbono 3), mientras que en los cis se da predominantemente hacia el carbono 1 (Δ^1) (76). Además, en el estado de transición que conduce al epóxido, el grupo saliente, HO^- , debe estar en anti respecto del enlace π del enolato; esto determinaría en el estado de transición análogo a XXIX un mayor número de interacciones con hidrógenos 1,3-dia-

xiales que en el alternativo, análogo a XXX, por lo que la reacción habrá de transcurrir preferentemente por este último, dando lugar al diastereómero XXVIII-b. Un examen detallado de los modelos Dreiding de ambos enolatos intermediarios nos ha permitido comprobar la importancia de tales interacciones.

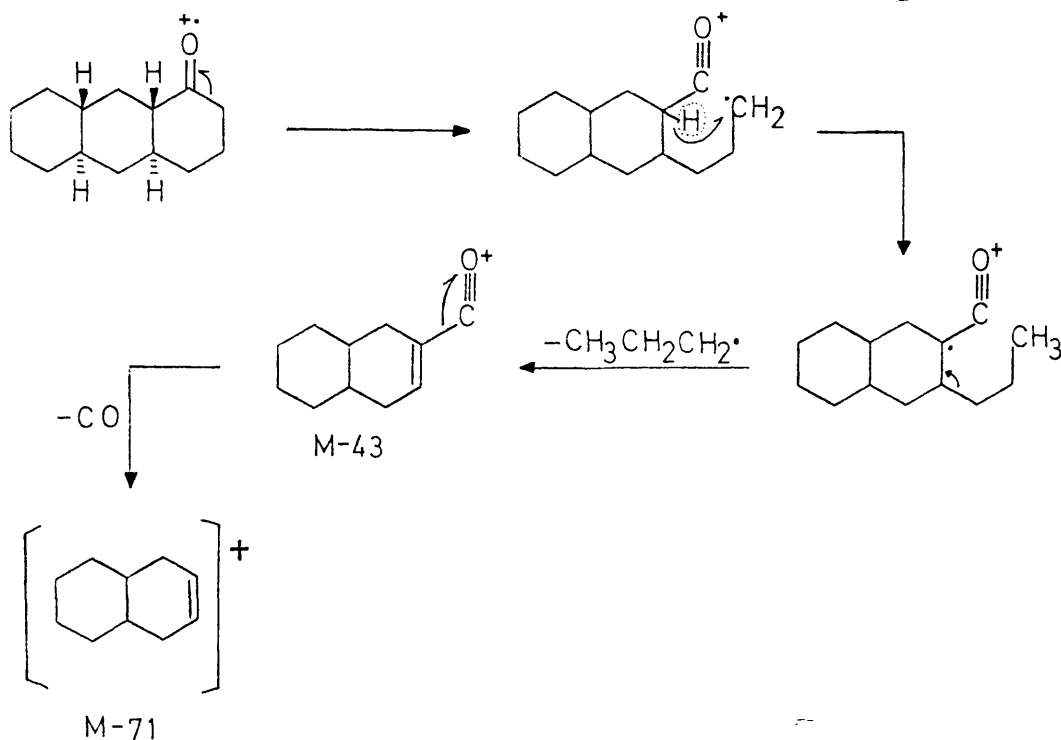
La transformación de la mezcla de diastereómeros XXVIII en el cetoenol XXXI se realizó por tratamiento del mismo con ácido sulfúrico concentrado en ácido acético. El compuesto XXXI, de p.f. 165-7°C, se caracterizó por las técnicas espectroscópicas habituales y microanálisis. Su espectro I.R. presenta absorción a 3400, 1655 y 1630 cm^{-1} que se asignan, respectivamente, a vibraciones de tensión de O-H, C=O y C=C, siendo estos últimos conjugados, como lo demuestra la baja frecuencia de absorción carbonílica. Además, su fuerte absorción en el U.V. a 276 nm es característica del agrupamiento α -cetoenólico. Por otra parte, la presencia del O-H enólico se pone de manifiesto en su espectro de R.M.N. por medio de un singlete a δ 6,05 que desaparece en presencia de ácido trifluoroacético. Por último, su espectro de masas acusa el ión molecular a m/e 220, siendo también el pico base. Las fragmentaciones M-18 (m/e 202, 11%) y M-42 (m/e 178, 16%) correspondientes, respectivamente, a pérdida de una molécula de agua y, muy posiblemente, cetena, son, entre otros menos importantes, las más características.

La cetona saturada tricíclica II se obtuvo, finalmente, por reducción con ácido yodhídrico en ácido acético a reflujo del cetoenol XXXI, con rendimiento prácticamente cuantitativo.

La eficacia del ácido yodhídrico como agente reductor de este tipo de compuestos fue demostrada primeramente por Reusch y Le Mahieu (77,78,79). Se trata de un procedimiento general de síntesis de cetonas saturadas a partir de α -dicedetonas y α -cetoles. Estos autores sugieren la formación de un carbocatión alílico intermediario proponiendo el siguiente mecanismo general:



Su análisis cuantitativo y datos espectroscópicos apoyan su estructura. En el espectro I.R. presenta una fuerte absorción a 1700 cm^{-1} de vibración de tensión $C=O$. Su espectro de R.M.N. presenta un multiplete complejo entre 0,7-2,4 p.p.m., correspondiente a la totalidad de los protones metilénicos y metínicos. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/e 206 con una abundancia relativa del 48%. El pico base es el fragmento de m/e 110. Las fragmentaciones M-43 (m/e 163,37%) y M-71 (m/e 135,22%) presentes en dicho espectro son típicas en sistemas de trans-1-decalona. (80); su formación puede explicarse por medio del siguiente esquema de fragmentaciones:



El hecho de que la cetona II presente fragmentaciones que son típicas en sistemas de trans-1-decalona está a favor de una configuración trans para la unión de los dos primeros anillos, lo que supone, en el conjunto de la molécula, una configuración trans-sin-trans, por lo que respecta a la unión de los diferentes ciclos. Esto es, por otra parte, fácilmente presumible puesto que dada la proximidad del grupo funcional cetónico al centro asimétrico de nueva creación, 9a, cabe esperar, en el medio ácido en que se efectúa la reacción, su epimerización al isómero termodinámicamente más estable.

1.5. (±)-TRANS-ANTI-TRANS-PERHIDROFENANTREN-2-ONA (III)

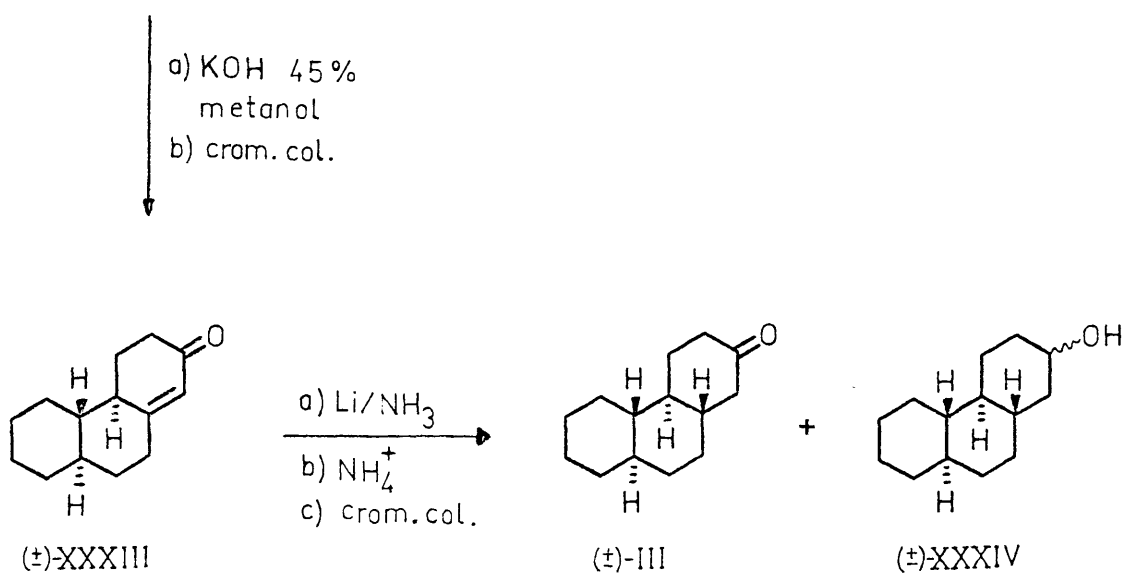
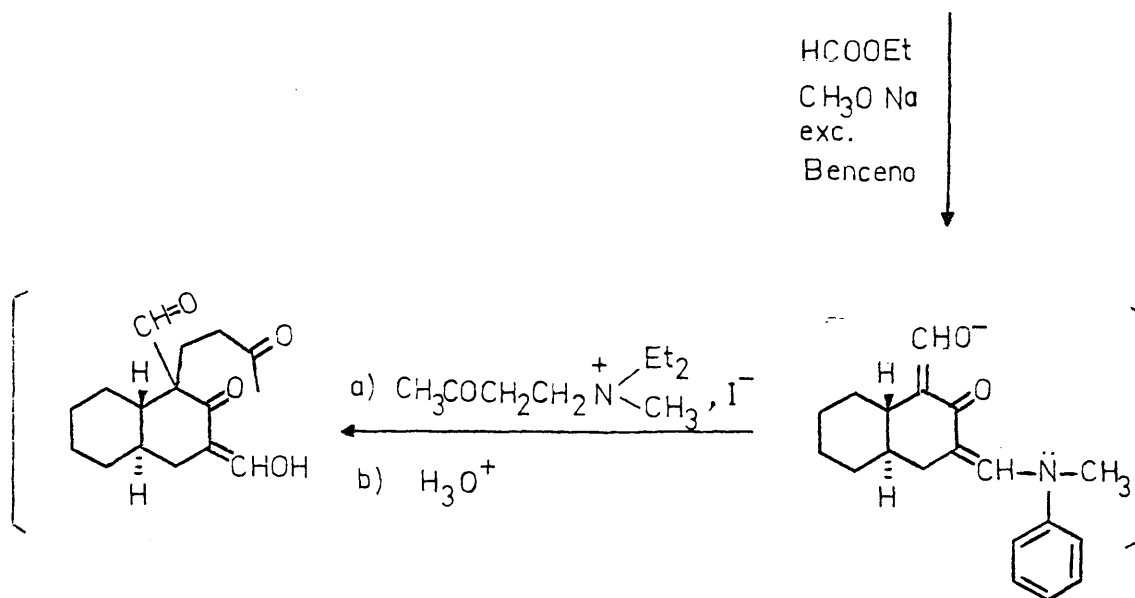
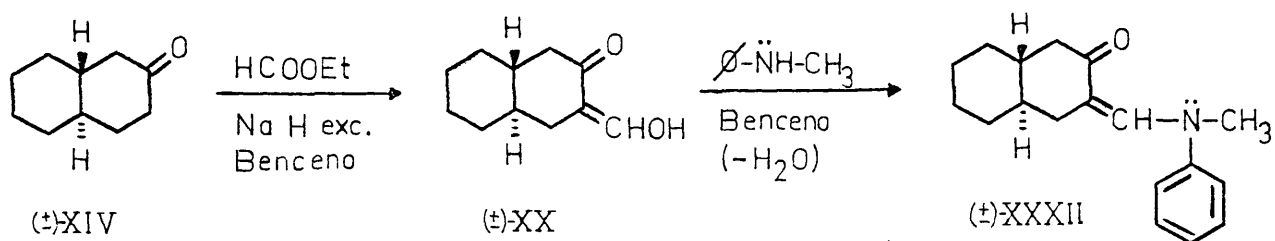
1.5.1. Anelación de tipo Robinson de la 2-decalona protegida en la posición 3.

Se preparó esta cetona III, no descrita con anterioridad, según la serie de reacciones recogidas en el Esquema 12.

La enona precursora XXXIII fue sintetizada siguiendo el procedimiento de Banerjee y col. (51), a partir de trans-2-decalona, empleando una de las variantes del proceso de anelación de Robinson.

La introducción directa de un grupo hidroximetilénico en el átomo de carbono 1 de una trans-2-decalona no es posible, como sería de desear, para generar, mediante la correspondiente secuencia de anelación, una estructura hidrófenantrénica ya que en este tipo de sistemas de trans-decalina la enolización ocurre con preferencia hacia la posición 3, (Δ^2), razón por la cual tal sustitución ocurriría en ésta y no en otra posición (60); ello daría lugar a que se originase una estructura líneal de tipo hidroantracénica, no deseable, hecho este confirmado por Stork y col. en este caso concreto (25). Únicamente cuando la posición 3 esté bloqueada o forme parte de un doble enlace olefínico será posible la sustitución en 1.

Banerjee y col. recurren a la introducción de un grupo de bloqueo en 3 para de esta forma dirigir la alquilación hacia la posición deseada y lograr así la pretendida enona XXXIII. Obtienen, en primer lugar, por reacción de 3-hidroximetilen-trans-2-decalona (XX) con N-metilanilina el correspondiente 3-(N-metil-anilino)-metilen-derivado XXXII; dicho compuesto, como producto bruto, se condensa con formiato de etilo en presencia de metóxido sódico, preparado recientemente, en benceno, y la masa de reacción se hace reaccionar con una solución metanólica del metoyoduro de 4-(N,N-dietilamino)-2-



butanona. Después del tratamiento con álcali del producto resultante, se obtiene el compuesto XXXIII con un rendimiento global, sobre la base de la trans-2-decalona, del 21%.

Después de varios ensayos sintéticos en los que se reprodujo fielmente el procedimiento original, y ante el bajo rendimiento global obtenido, bastante inferior al logrado por Banerjee y col, se decidió aislar y purificar el compuesto intermediario XXXII para, de esta forma, poder controlar mejor el curso del proceso y tratar de mejorar así su rendimiento. Con todo no se logró en ningún caso un rendimiento global superior al 8%.

La causa del escaso éxito logrado en dicha síntesis tal vez haya que buscarla en la considerable extensión de la formación de diversos subproductos, (se detectan varios individualmente por cromatografía en capa fina) que, como muestra el espectro I.R. de la fracción conjunta, responden a una o varias estructuras de dienona conjugada; bandas de absorción a 1660, 1620 y 1580 cm^{-1} , entre otras menos importantes, nos indican la presencia de tales estructuras en la mezcla de esos subproductos, cuyo fraccionamiento ulterior no se intentó, de bido a la escasez de sustancia. La formación de tales compuestos, no aislados ni caracterizados, se explicaría de forma análoga a la indicada para la dienona tetracíclica XXII, subproducto obtenido en la obtención del compuesto XVII (Apartado II-1.3.2).

El compuesto XXXII de p.f. 85,5-7°C se caracterizó por sus espectros I.R., R.M.N. y E. Masas, según queda patente en la parte experimental donde se indican y asignan las bandas principales.

Por lo que respecta a la enona XXXIII, su p.f. de 70-2°C concuerda con el descrito para el mismo compuesto. En su espectro I.R. aparecen bandas de absorción a 1670 y 1615 cm^{-1} que corresponden a la vibración de tensión de $\text{C}=\text{O}$ α,β -insaturado y $\text{C}=\text{C}$, respectivamente. El espectro de R.M.N. pone de ma

nifiesto la existencia de un protón etilénico por medio de un singlete a δ 5,7. Su espectro de masas presenta el ión molecular a m/e 204, tratándose, además, del pico base; las fragmentaciones M-28 (m/e 176,37%) y M-42 (m/e 162,40%) son características de este tipo de cetonas α,β -no saturadas (62) y análogas, por otra parte, a las ya comentadas para la enona hidroantracénica XVII. Corresponden a la pérdida de moléculas de etileno y cetena, respectivamente.

La cetona perhidrofenantrénica III se obtuvo, finalmente, por reducción con litio en amoniaco líquido de la enona XXXIII. El bruto de reducción, en este caso, está constituido por una mezcla, junto a una pequeña fracción de enona sin alterar, de la cetona III esperada y de uno de los dos posibles alcoholes epímeros XXXIV, en cantidades prácticamente equimoleculares. Esto se debe al empleo de una mayor cantidad de metal sobre la cantidad estequiométrica requerida.

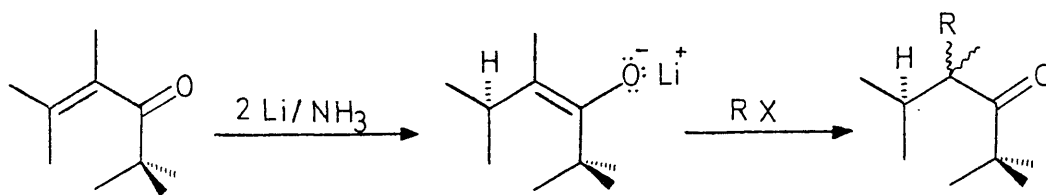
La cetona III y el alcohol XXXIV, que no se logran obtener en estado cristalino, se caracterizan por sus espectros I.R. y de masas. La cetona III presenta, en el I.R., una fuerte absorción a 1710 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión del grupo carbonilo saturado; en su espectro de masas aparece el ión molecular a m/e 206, con una abundancia relativa del 90%. El pico base se debe al fragmento M-44, (m/e 162), que corresponde a pérdida de C_2H_4O típica en estas estructuras (63), como ya se vió para la cetona antracénica XVI. En el espectro I.R. del alcohol XXXIV las bandas de absorción a 3390 (ancha) y 1050 cm^{-1} corresponden, respectivamente, a las vibraciones de tensión de O-H y C-O. En su espectro de masas el ión molecular, poco intenso, aparece a m/e 208; la fragmentación más importante, (pico base), corresponde a la pérdida de una molécula de agua, M-18 (m/e 190).

Finalmente, la oxidación del compuesto XXXIV condujo a la cetona III.

1.5.2. Intentos de etoxycarbonilación y formilación en 1 de la trans-2-decalona a través de su Δ^1 -enolato de litio.

El escaso éxito logrado en la preparación de la enona hidrofenantrénica XXXIII por el procedimiento de Banerjee y col., que acabamos de considerar, nos ha llevado a ensayar un método alternativo de síntesis para dicho compuesto, mediante el cual se pretende introducir directamente el grupo, a la vez activante y director, en la posición 1 del sistema decalónico, sin necesidad de recurrir al bloqueo previo de la posición 3. La posterior aplicación de la correspondiente secuencia de anelación sobre el compuesto 1,3-dicarbonílico así preparado, nos conduciría finalmente a la enona pretendida.

El procedimiento de reducción-alkilación desarrollado por Stork y col. (81,82) proporciona a menudo un camino excelente para la alquilación directa de posiciones α de cetonas asimétricas, poco o nada accesibles por otras vías, habiendo sido aplicado con notable éxito en un gran número de sistemas decalónicos (82) y esteroídicos (83). En términos generales el método implica, en primer lugar, la generación de un enolato de litio específico de una cetona no simétrica, por re-



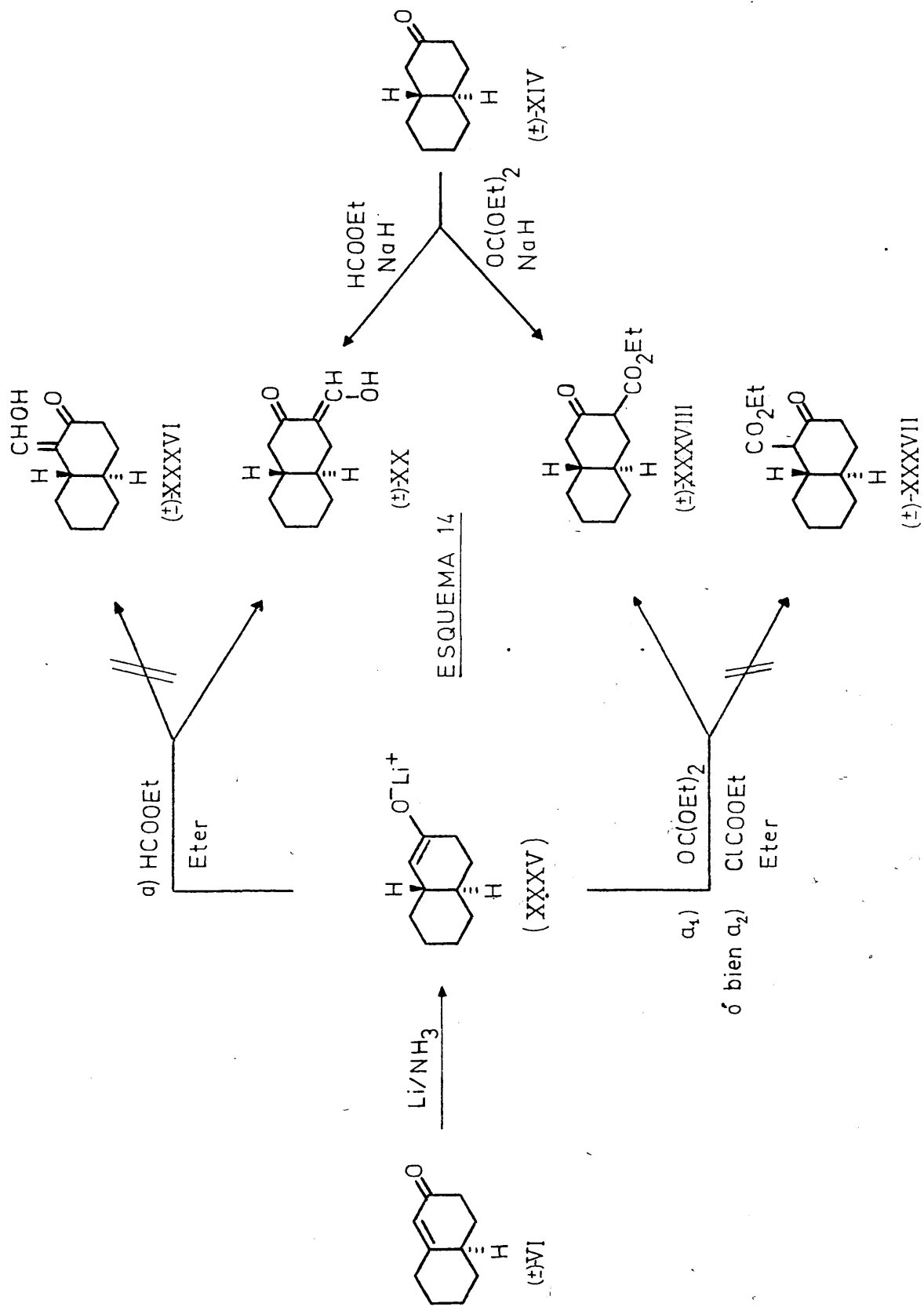
ESQUEMA 13

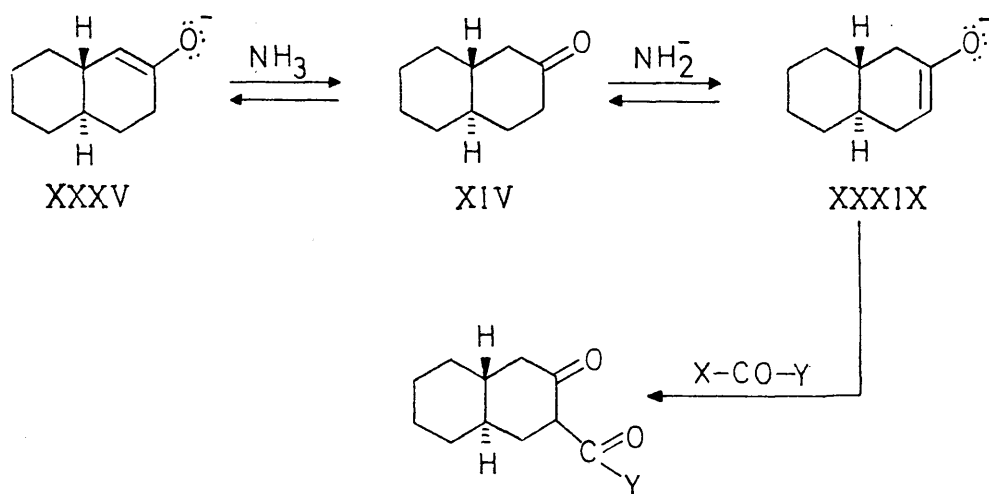
ducción de la correspondiente cetona α,β -insaturada con dos equivalentes de litio en amoniaco líquido y, en segundo término, la posterior reacción de este enolato con un agente alquilante o acilante en el mismo medio de reacción (amoniaco) o en otros sistemas disolventes, previa evaporación del anterior. (Esquema 13). Su éxito depende del hecho, ahora bien conocido, de que la alquilación de enolatos de litio específicos, a diferencia de los enolatos de otros metales alcalinos, de cetonas asimétricas con agentes alquilantes relativamente reactivos ocurre más rápidamente, en una variedad de disolventes, que la equilibración entre los enolatos isómeros, vía transferencia de protón (82-85).

En nuestro caso, tal ruta sintética implicaría un proceso de reducción-acilación que partiendo de la $\Delta^{1,9}$ -2-octalona, y a través del enolato de litio no equilibrado XXXV nos condujese al pretendido derivado 1-sustituido. (Esquema 14).

Con el empleo de reactivos ácilantes tales como formiato de etilo, carbonato de dietilo y cloroformiato de etilo pretendíamos la obtención de los compuestos XXXVI y XXXVII. En lugar de los esperados productos 1-acilados se obtienen los correspondientes derivados 3-sustituídos XX y XXXVIII denominado inicialmente A, idénticos a los obtenidos por vía independiente mediante acilación directa de la trans-2-decalona con dichos reactivos empleando hidruro sódico como catalizador básico. Al compuesto XX ya nos hemos referido como intermediario hidroximetilénico en la síntesis de la enona XVII.

La formación predominante de tales productos, no esperados en estas condiciones, implica la total equilibración del enolato de control cinético XXXV, inicialmente formado, al enolato XXXIX termodinámicamente más estable, por un proceso de transferencia de protón a través de trans-2-decalona. (Esquema 15).





ESQUEMA 15

Aunque en menor extensión, Spencer y col. (86) observan equilibración en un proceso similar y utilizando CO_2 como agente acilante. No así Stork (82) que empleando el mismo reactivo, obtiene, partiendo de 10-metil- $\Delta^{1,9}$ -2-octalona, la correspondiente decalona 1-carboxilada, sin que se observe producto de equilibración.

Los factores que podrían determinar, en nuestro caso, la formación preferente del enolato de control termodinámico XXXIX, que da lugar a los productos acilados en posición 3, pueden ser varios; a saber:

-El tiempo de equilibración de los enolatos, es decir, el tiempo que transcurre desde que comienza la evaporación del amoníaco hasta que se produce la reacción con el reactivo acilante. Este tiempo es de 14 horas (una noche), que es más que suficiente para favorecer tal equilibración. Esta variable no aparece especificada cuando la reacción se efectúa con CO_2 en los procesos descritos (82,86).

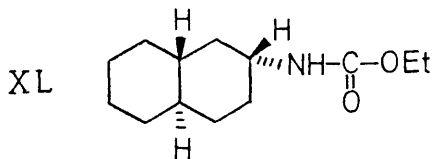
- Naturaleza del medio durante la reacción de acilación. El medio fuertemente básico en principio, sigue siendo muy básico con los reactivos por nosotros utilizados. Por el contrario, el medio debe quedar tamponado a una basicidad mucho menor cuando el reactivo es el dióxido de carbono (presumiblemente en gran exceso).

1.5.3. Otros productos obtenidos en el proceso de acilación.

En todos los casos junto a los productos de acilación XX y XXXVIII se obtuvo trans-2-decalona, identificada por comparación en c.g.l. con una muestra auténtica. Este producto fue el componente mayoritario en todas las reacciones.

Cuando se empleó carbonato de dietilo o cloroformiato de etilo como reactivos acilantes se detectaron, en todos los casos, productos de O-acilación puestos de manifiesto por la presencia en el espectro I.R. de la mezcla bruta de reacción, de bandas de absorción a 1800 cm^{-1} asignada a la vibración de tensión del grupo carbonílico en ésteres vinílicos. La formación de este tipo de compuestos se explica si se tiene en cuenta que el enolato intermediario formado es un nucleófilo ambidente de tal forma que pueden producirse, indistintamente, C-acilación y O-acilación, si bien la primera de las mismas está más favorecida.

Asimismo, en estas reacciones se aisló, en todos los casos, junto al cetoéster XXXVIII, más abundante, un producto sólido cristalino, denominado inicialmente B, que resulto ser el N-(trans-2eq-decalil)-carbamato de etilo (XL), como confirman sus datos analíticos y espectroscópicos. Por otra parte, su reducción con hidruro de litio y aluminio en éter anhidro condujo a N-metil-(trans-2eq-decalil)-amina ca-



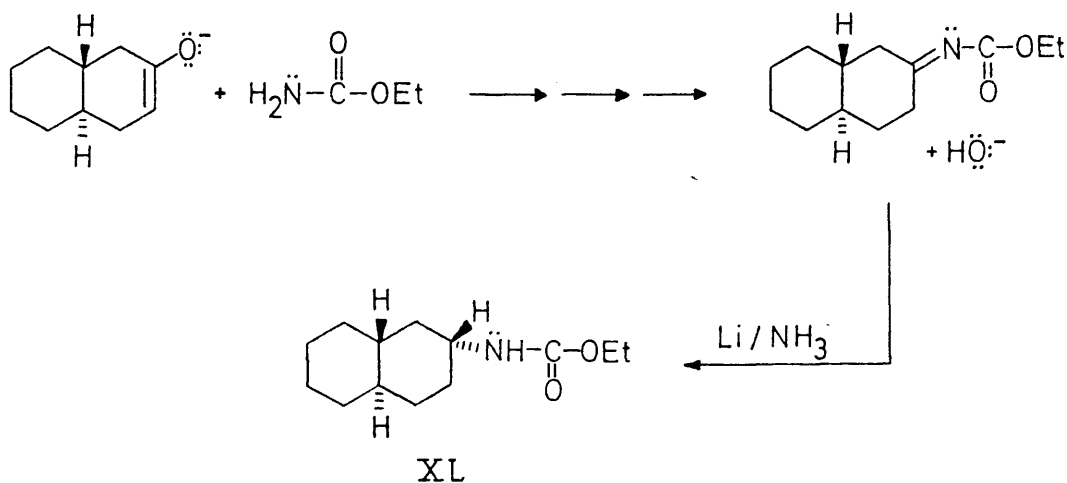
racterizada por sus espectros I.R. y R.M.N. tal como se indica en la sección experimental correspondiente.

Su carácter de amida secundaria se pone de manifiesto en I.R. por la presencia de bandas a 3320 y 3070 cm^{-1} de vibración de tensión N-H y a 1675 y 1540 cm^{-1} , bandas I y II, respectivamente de amidas secundarias.

Su espectro de R.M.N. presenta dos señales singlete, anchas, a δ 3,35 y 4,3, (esta última señal desaparece al añadir ácido trifluoracético), correspondientes a los protones metínico, $>\text{CH}-\text{N}$, y amídico, $-\text{NH}-\text{CO}$, respectivamente. La anchura de la señal correspondiente al protón metínico, 20 Hz, evidencia su carácter axial.

El espectro de masas está en concordancia con dicha estructura. Aparece el ión molecular a m/e 225, siendo el pico base el correspondiente al fragmento M-89, (m/e 136), debido muy posiblemente a la pérdida de una molécula de carbamato de etilo.

La presencia en el medio de reacción de carbamato de etilo, aislado en ocasiones, es la única evidencia clara en el proceso de formación del compuesto XL. El carbamato se origina a partir de los reactivos acilantes como consecuencia de la no total eliminación del amoniaco. Por supuesto, la aparición de XL solo es explicable admitiendo que al tiempo de la adición del reactivo acilante, queda todavía en el seno de la mezcla de reacción exceso del reactivo reductor inicial:

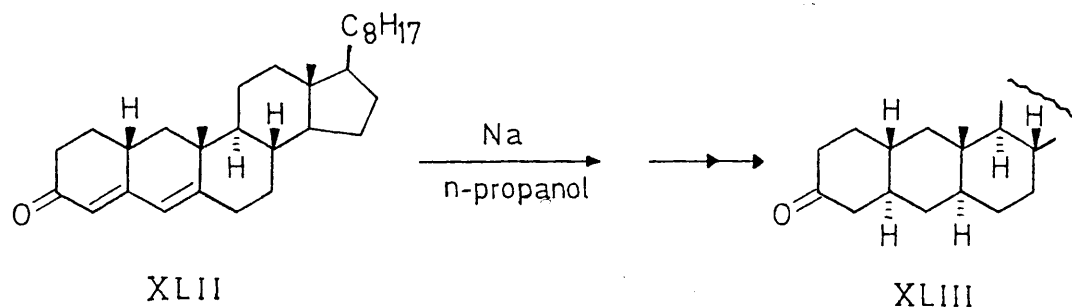


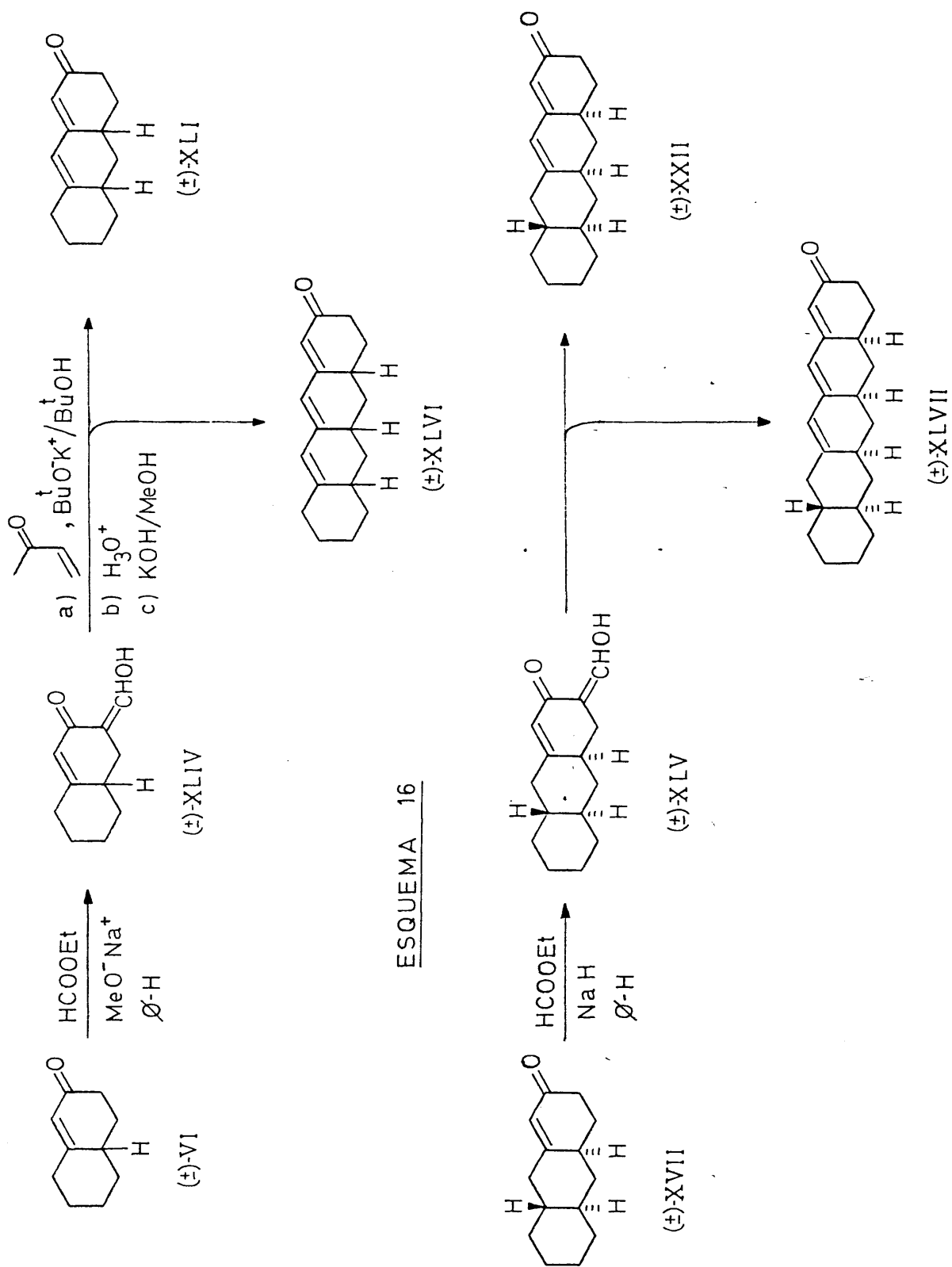
1.6. DIENONAS CONJUGADAS POLICICLICAS

Los resultados obtenidos por Bloch y Ourisson en sus estudios sobre preparación de enonas y dienonas pentacíclicas de estructura esteroídica y su posterior reducción, vía química y catalítica, (59,87), nos han movido a plantearnos la síntesis de las dienonas hidroantracénica XLI e hidronaftacénica XXII con la finalidad de que tales sustratos pudieran utilizarse como precursores de las cetonas saturadas tricíclica XVI y tetracíclica I, respectivamente, y disponer así de una ruta sintética alternativa que, en principio y a la vista de los resultados de los trabajos citados pensamos podría proporcionarnos buenos rendimientos globales.

Los rendimientos globales que observan en el proceso de anelación, son apreciablemente mayores cuando la secuencia de Robinson se lleva a cabo sobre sustratos enónicos α,β -insaturados que sobre cetonas saturadas. Así, a partir de Δ^4 -colest-3-ona se obtiene, por aplicación de la correspondiente anelación de Robinson vía el hidroximetilenderivado, la dienona XLII con rendimiento global del 66%, mientras que la colest-3-ona da lugar a la enona XVIII con solo el 32%.

Por otro lado, la reducción de un sistema dienónico tal como XLII con sodio/n-propanol conduce después de varias etapas a la cetona saturada XLIII con un rendimiento global del 50%, que presenta una estereoquímica trans-sin-trans (ciclos A'-A-B) análoga a la que se pretende para nuestras cetonas saturadas.





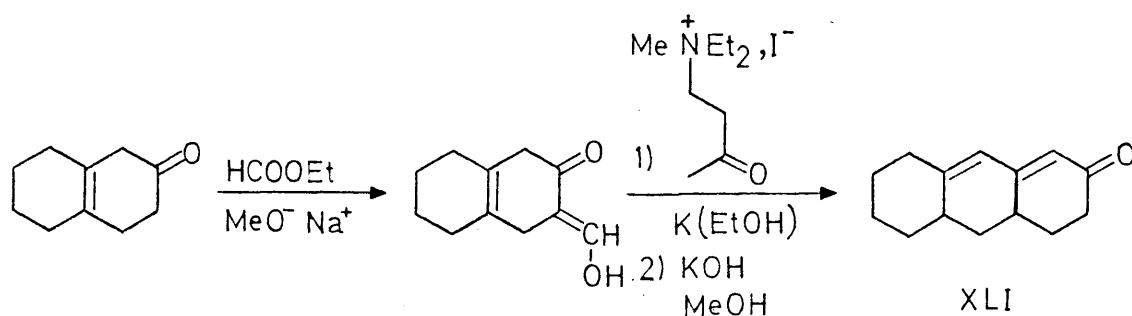
1.6.1. Reacciones de preparación.

Las dienonas XLI y XXII se obtuvieron por el procedimiento anterior que responde a una de las variantes, vía formilderivado, del proceso general de anelación de Robinson (Esquema 16), con rendimientos globales del 37 y 30% respectivamente.

Para la preparación y aislamiento de los hidroximetilendervados XLIV y XLV se han seguido, respectivamente, los procedimientos de Banerjee y col (51) y Weisemborn, Remy y Jacobs (88), con resultados, en ambos casos, muy similares. La única diferencia entre los mismos afecta al tipo de catalizador básico empleado, metóxido sódico e hidruro sódico, respectivamente. Sus propiedades espectroscópicas y analíticas responden al tipo de estructura presente en ambos productos y se detallan en la parte experimental.

La reacción posterior de dichos derivados hidroximetilénicos con metilvinilcetona se realizó empleando terc-butoxido potásico como catalizador en medio de terc-butanol. Se empleó una cantidad de catalizador crítica respecto del derivado formilado (0,075-0,080 át-g de potasio/mol de derivado formílico). La reacción de crotonización ulterior se efectuó con potasa acuosa al 45% en metanol, sin que se aislasen la δ -dicetona ni el cetol intermediarios.

La dienona tricíclica XLI ya había sido preparada por Birch y col (89) a partir de $\Delta^{9,10}$ -2-octalona con un rendimiento del 10% a través de la siguiente serie de reacciones:



Los compuestos XLI y XXII se caracterizaron por sus datos analíticos y espectroscópicos. El agrupamiento dienónico se pone de manifiesto por la presencia, en sus espectros U.V., de un máximo de absorción entre 290-295 nm; las bandas de absorción en sus espectros I.R., a 1650, 1610 y 1580 cm^{-1} son características, igualmente, de tal agrupamiento funcional y asignadas, respectivamente, a las vibraciones de tensión de $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}_\alpha=\text{C}_\beta$ y $\text{C}_\gamma=\text{C}_\delta$. La presencia de dos protones etilénicos se confirma, en R.M.N., por medio de dos señales singlete a δ comprendidas entre 5,6 y 6,05. Sus espectros de masas, que presentan fragmentaciones análogas, están en concordancia con las estructuras tricíclica XLI y tetracíclica XXII indicadas; el pico base es el correspondiente al ión molecular, siendo la fragmentación más importante M-28, que debe corresponder a la pérdida de una molécula de etileno. Esta fragmentación es análoga a la observada en enonas policíclicas ya recogidas anteriormente en esta memoria.

1.6.2. Productos secundarios.

En las reacciones de anelación efectuadas sobre la octalona VI y la enona XVII se aislaron, respectivamente, los productos secundarios XLVI y XLVII a los cuales se atribuyeron estructuras de trienona conjugada tetracíclica y pentacíclica, en base a las razones siguientes:

- Sus espectros U.V., realizados en solución de cloroformo, muestran un máximo de absorción centrado a 343 nm, que indica una conjugación suplementaria con relación al cromóforo de una dienona conjugada líneal.
- Sus espectros de R.M.N. muestran la presencia de tres protones etilénicos por medio de dos señales singlete a δ 5,6 (1 protón) y 5,76 (2 protones).
- Los espectros de masas están en concordancia con las estructuras tetracíclica y pentacíclica asignadas. El ión molecular es

el pico base, acusándose también la fragmentación M -28, debida a pérdida de etileno, y análogamente comentada en enonas y dienonas referibles.

Bloch y Ourisson observan, igualmente en sus reacciones de anelación la formación de un tipo análogo de subproductos. La dienona XXII, asimismo, ya había sido obtenida por nosotros como subproducto en la síntesis de la enona XVII mediante la correspondiente secuencia de anelación a través del formilderivado. En el lugar correspondiente, ya se indicó el esquema mecanístico más probable de producción de los mismos.

1.6.3. Ensayo de reducción de la dienona XXII con sodio/n-propanol.

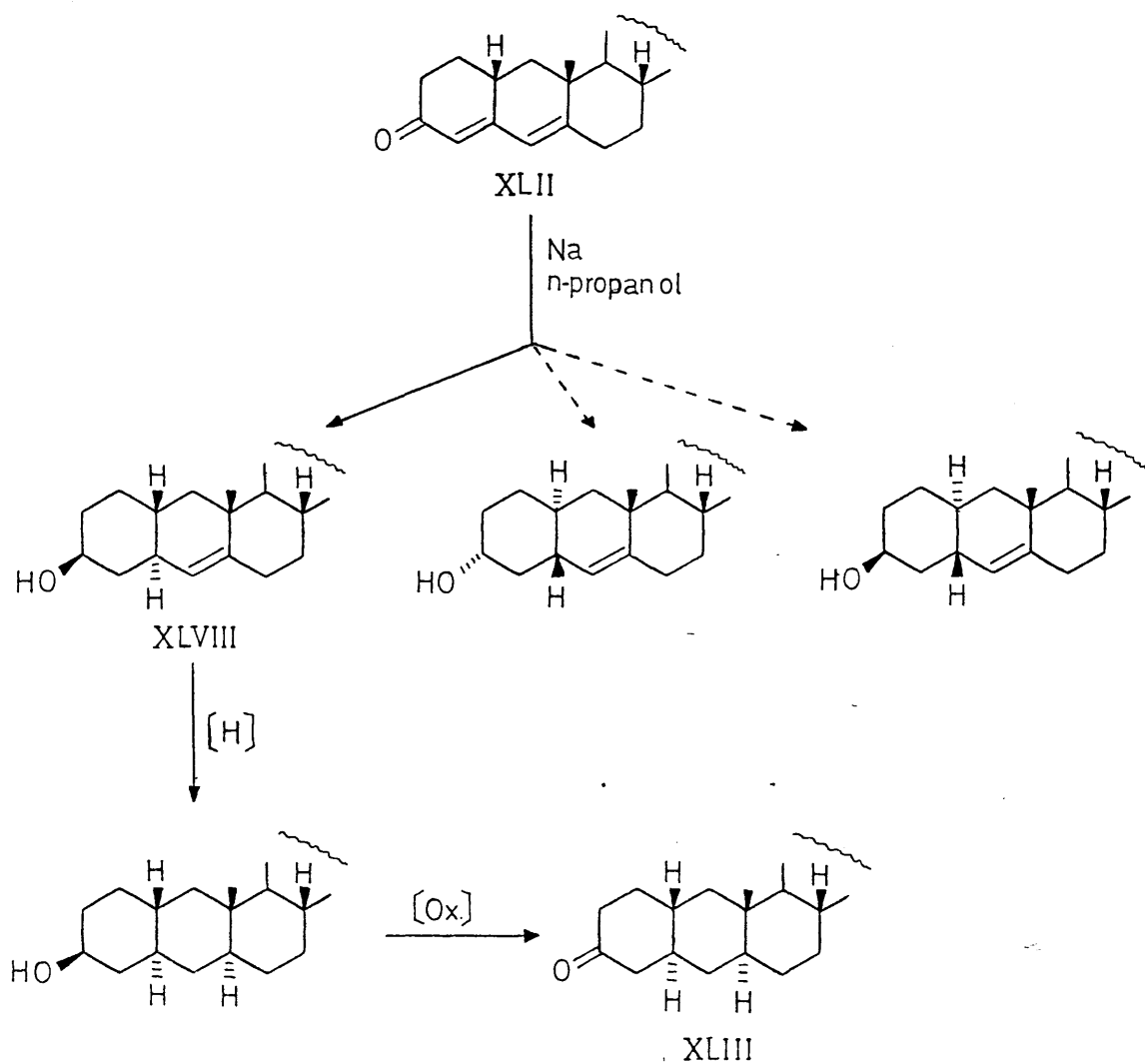
Para la reducción de la dienona tetracíclica XXII, con miras a obtener la cetona I después de varias etapas sintéticas, se ha tomado como modelo la correspondiente reacción sobre el compuesto XLII según el anteriormente referido procedimiento de Bloch y Ourisson (87). Estos autores llevan a cabo una serie de ensayos de reducción sobre dicho sustrato dienónico por vía química y catalítica, indistintamente. La hidrogenación catalítica conduce, invariablemente a uniones de anillos cis, no deseadas en nuestro caso, lo que nos permite descartar de antemano tal posibilidad. La reducción química conduce sin embargo a resultados diferentes en función del agente empleado; así, con litio en amoníaco líquido obtienen una mezcla compleja de productos que en ningún caso puede ser fraccionada. El empleo de otros sistemas reductores tales como cinc/ácido acético o cinc/anhidrido acético ha dejado en todos los casos inalterada la dienona XLII incluso cuando el metal ha sido activado ya sea por ácido sulfúrico diluido, por una disolución de sulfato de cobre o por calefacción a reflujo en ácido acético.

A pesar de toda esta serie de intentos infructuosos, cuando efectúan la reducción con sodio/n-propanol, obtienen una mez

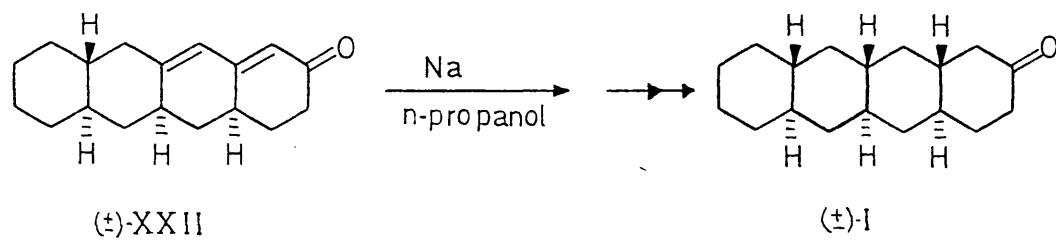
cla de alcoholes que logran separar por cromatografía en columna y que resulta estar constituida principalmente por el alcohol XLVIII el cual transforman en la cetona XLIII por posterior hidrogenación catalítica y oxidación, con un rendimiento global próximo al 50%. Es por esto que pensamos que mediante una secuencia análoga de reacciones, partiendo de la dienona XXII podría llevarnos a resultados similares y obtener así la cetona saturada tetracíclica I (Esquema 17).

Cuando se redujo la dienona XXII con sodio/n-propanol por el procedimiento anterior se llegó a una mezcla compleja de productos que se fraccionó por cromatografía en columna. Se aislaron así dos productos C y D, isómeros, cuyas características espectroscópicas revelan, por un lado su naturaleza de alcoholes (I.R., ν_{OH} 3280 y 3370 cm^{-1} , respectivamente), con el grupo hidroxilo en posición ecuatorial (R.M.N., δ_{CHOH} 3,40 y 3,53, singletes cuya anchura a media altura es de 22 Hz en ambos casos), y por otro la presencia de un doble enlace trisustituido (R.M.N., $\delta_{CH=C}$ 5,13 y 4,93, singletes). Sus espectros de masas abogan por una estructura de alcohol tetracíclico con una insaturación olefínica como se deduce de la presencia del ión molecular (M, m/e 260) y de la fragmentación $M-H_2O$, (m/e 242), en ambos casos.

Se aisló asimismo un tercer producto E que resultó ser mezcla de dos sustancias en la proporción de 1:3 (deducido del espectro de R.M.N. de E), que no se lograron separar; de ellos, el producto mayoritario E_2 es un compuesto isómero de C y D con características espectroscópicas análogas (ν_{OH} 3350 cm^{-1} ; δ_{CHOH} 3,5 (anchura a semialtura 22 Hz), $\delta_{CH=C}$ 5,0); el producto minoritario, E_1 , se detectó al realizar el espectro de masas de la mezcla E y parece corresponder a un alcohol tetracíclico totalmente saturado. En dicho espectro además del ión molecular (m/e 260) y fragmento $M-H_2O$ (m/e 242) correspondientes al producto mayoritario, aparecen picos a m/e 262 (M) y 244 ($M-H_2O$) que asignamos a uno de los diversos alcoholes saturados posibles.



~~~~~



A la vista de los resultados globales obtenidos tanto en la preparación de los sustratos dienónicos XLI y XXII, como en la reducción de este último en las condiciones que considerábamos más idóneas puede concluirse que el procedimiento, que en última instancia pensábamos había de conducirnos a la cetona saturada I, no es adecuado por las razones siguientes:

- El rendimiento global logrado en la síntesis de las dienas es, prácticamente, del mismo orden al conseguido para las enonas correspondientes, tricíclica XVII y tetracíclica XXVII a partir de sustratos ciclohómeros inferiores totalmente saturados.

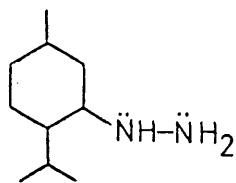
- La reducción de un sistema dienónico, XXII en nuestro caso, ha conducido a una mezcla compleja de productos, cada uno de ellos con bajo rendimiento, cuya separación resulta harto laboriosa y cuya caracterización resultaba un tanto problemática, dada la complejidad estereoquímica potencial que, en principio, se presenta en estos compuestos en los que se crean dos nuevos centros asimétricos, y las pequeñas cantidades de muestra de que se disponía.

## 2. RESOLUCION OPTICA DE CETONAS RACEMICAS

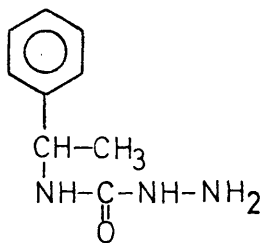
### 2.1. ASPECTOS GENERALES.

La resolución óptica de cetonas racémicas puede llevarse a cabo mediante dos procedimientos generales. Uno de ellos consiste en modificar su funcionalidad y aplicar al tipo de derivado resultante un método de resolución adecuado; el otro, realiza la resolución directamente sobre el compuesto carbonílico, mediante un agente de resolución específico del mismo.

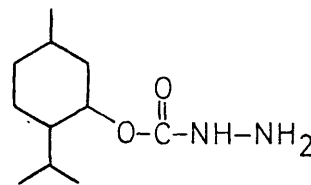
En la bibliografía se describen un elevado número de agentes de resolución específicos de compuestos carbonílicos. Por regla general ninguno de ellos es de uso amplio, limitándose su empleo, en el mejor de los casos, a un número reducido de sustratos carbonílicos racémicos. La mayor parte son hidrazinas o hidrazidas que contienen diversos esqueletos quirales. Los primeros que se aplicaron fueron hidrazinas y semicarbazidas; ejemplos de tales reactivos son la mentilhidrazina (XLIX) y la 4-( $\alpha$ -feniletíl)-semicarbazida (L) que se emplearon con éxito en la resolución de la arabinosa (90) y la benzoina (91), respectivamente. El alcanfor (92), la  $\alpha$ -ionona (93) y la 3-metilciclohexanona (94) fueron resueltos satisfactoriamente con (-)-N-aminocarbamato de mentilo (LI). Hidrazidas tales como la 5-( $\alpha$ -feniletíl)-semioxazida (LII) y las derivadas de los ácidos tartamídico (LIII) y mandélico (LIV) han sido empleadas analogamente en la resolución de diversos compuestos carbonílicos (95,96,97).



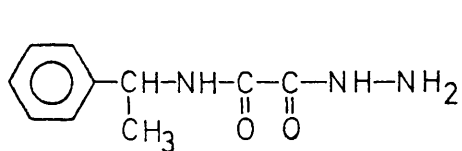
XLIX



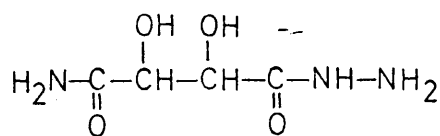
L



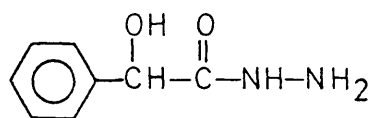
LI



LII



LIII



LIV

El otro procedimiento posible, frente a la resolución directa de cetonas, implica la transformación previa del sustrato carbonílico en un derivado conveniente del mismo, constituyendo los alcoholes el tipo de intermediarios mas frecuentemente utilizados. El método en su conjunto supone la reducción del compuesto carbonílico, la resolución del alcohol resultante y la posterior oxidación del alcohol quiral obtenido al compuesto cetónico ópticamente activo deseado en condiciones de no racemización. El rendimiento en producto quiral por esta ruta indirecta suele ser considerablemente mayor al obtenido por resolución directa. Esto es así porque tanto la reducción previa como la oxidación final y en general todas las etapas intermedias implicadas, son prácticamente cuantitativas. El único inconveniente del método reside en que al reducir el sustrato carbonílico a resolver, cuando se trata de una cetona, se introduce un centro asimétrico adicional. Ello se traduce en la formación de una mezcla de epímeros, siendo necesaria su separación previa antes de efectuar la resolución óptica. Dicho inconveniente suele resultar fácilmente superable si se tiene en cuenta que por lo general se forma en mayor proporción uno de los posibles isómeros -por supuesto el grado de predominio depende de la estructura de la cetona y del método de reducción empleado- y que además suelen ser fácilmente separables bien por cristalización, bien por técnicas cromatográficas. Por otra parte siempre cabe la posibilidad de reoxidar a cetona las fracciones enriquecidas en el epímero minoritario y volver a reducir aquella con el fin de incrementar el

rendimiento en el más abundante.

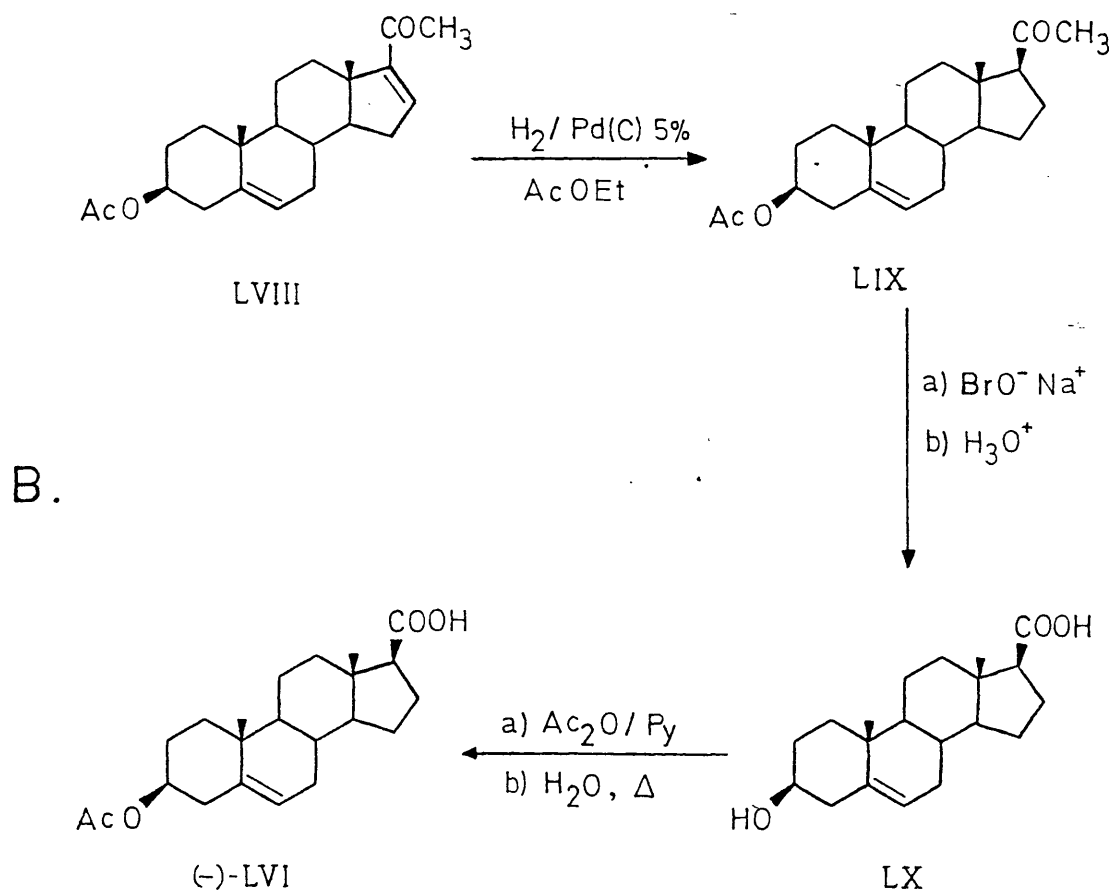
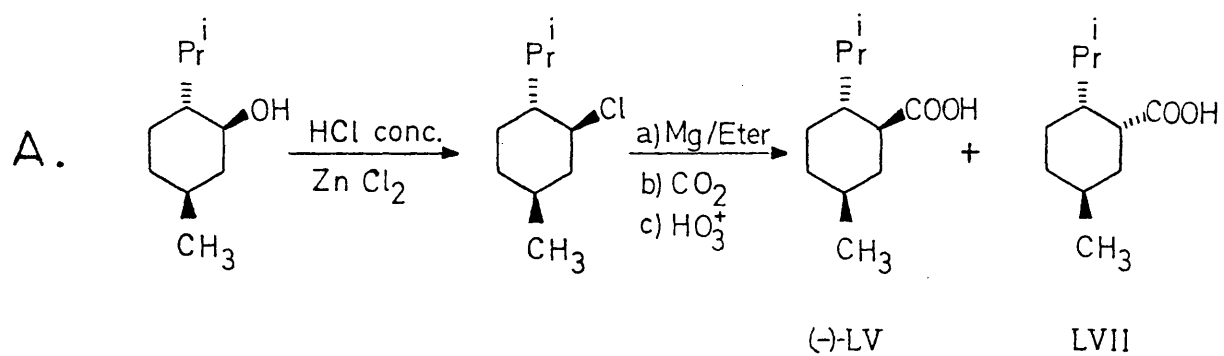
Dos son los procedimientos más importantes que pueden utilizarse para la resolución de alcoholes racémicos. Uno de ellos, quizá el más usual, implica la conversión del alcohol en su ftalato ácido y la formación posterior de sus sales diastereómeras por tratamiento con una base ópticamente activa. El otro, también general, supone la formación y separación de los ésteres diastereómeros obtenidos a partir de ácidos ópticamente activos.

## 2.2. RESOLUCION DE LAS CETONAS VIA ALCOHOL.

Para la resolución de nuestras cetonas I y II decidimos seguir el procedimiento de resolución indirecta, es decir, aquel que implica la resolución de sus alcoholes correspondientes. Varias fueron las causas que nos movieron a ello; a saber: la menor asequibilidad de los agentes de resolución específicos para cetonas, el menor rendimiento conjunto previsto por tal método, así como la fácil disponibilidad de algunos de los posibles agentes de resolución de alcoholes.

De los dos métodos generales de resolución de alcoholes, anteriormente aludidos, aquel que supone la formación y separación de ésteres diastereómeros con ácidos ópticamente activos nos pareció el más idóneo. Ácidos ópticamente activos tales como el p-mentano-3-carboxílico (LV) y el 3 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^5$ -etiénico (LVI) fácilmente asequibles nos parecieron en principio adecuados para tal operación.

El ácido LV, del cual no existen antecedentes como agente de resolución de alcoholes, se preparó a partir de (-)-mentol por el procedimiento de Smith y Wright (98), que implica la formación previa del (-)-cloruro de mentilo, su conversión

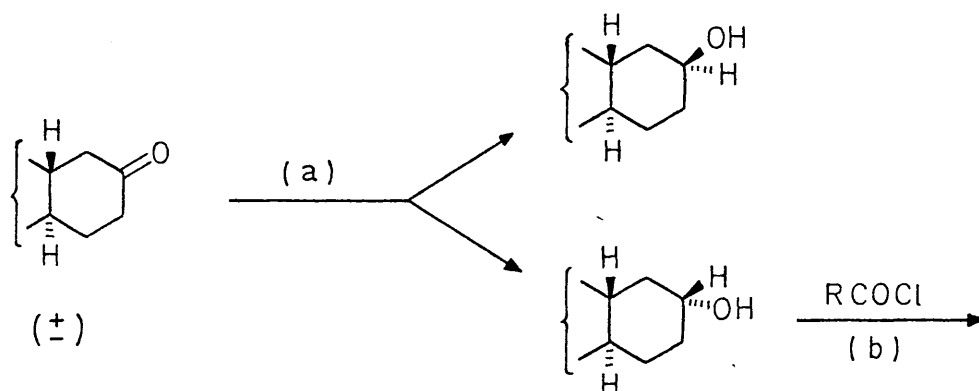


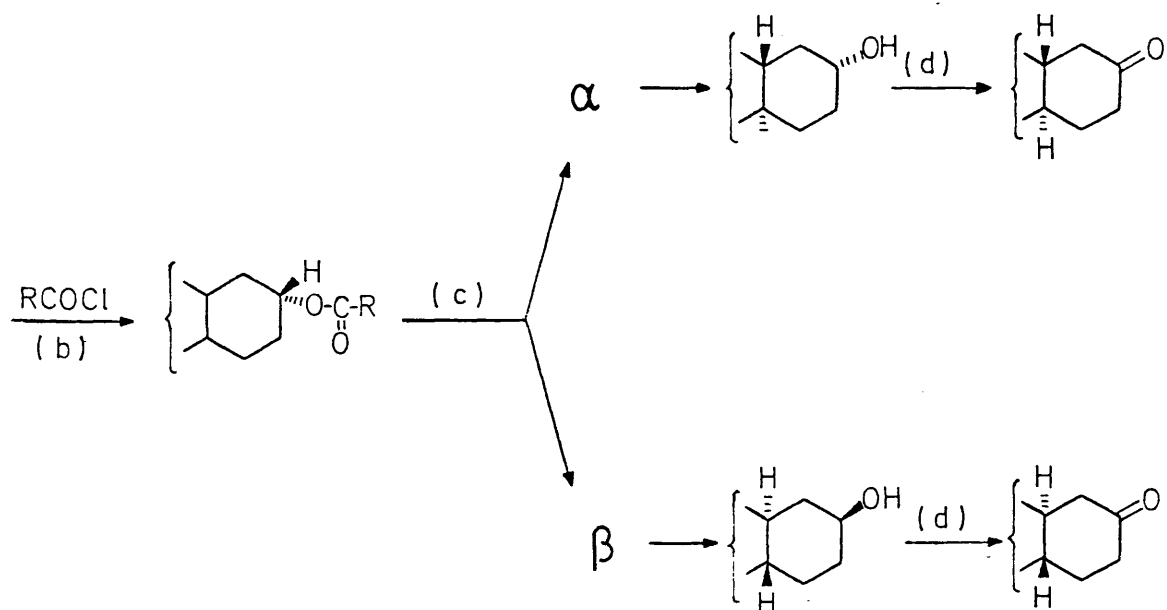
en el correspondiente magnesiano y ulterior carbonatación (Esquema 18-A). Dado que el magnesiano es conformacionalmente móvil en la carbonatación se origina la mezcla de diastereómeros LV y LVII, si bien con un predominio claro del primero. Este hecho unido al bajo rendimiento de obtención del mismo aconsejó su empleo como agente de resolución.

El ácido 3 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^5$ -etiénico (LVI) se obtuvo a partir de 3 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-20-ona (LVIII) según el procedimiento de Staunton y Eisenbrann (99), que implica la serie de transformaciones recogidas en el Esquema 18-B. El compuesto LVIII por hidrogenación catalítica dió LIX el cual por oxidación con hipobromito sódico originó el hidroxiaácido LX. Finalmente la acetilación parcial, en dos pasos, de LX condujo al ácido pretendido LVI con un rendimiento global del 55%.

Este ácido LVI se ha utilizado en la resolución de una gran diversidad de alcoholes proporcionando resultados altamente satisfactorios. Compuestos tales como el 1 $\alpha$ -hidroxidiciclopentadieno (100), trans-3-tercbutilciclohexanol (101) cis,cis-1-decalol (102), y trans-1-eq-decalol, trans-2-eq-decalol y trans-sin-trans-perhidro-antracen-2-eq-ol (56) fueron resueltos con éxito por tal procedimiento.

En definitiva el esquema general del proceso de resolución utilizado es el siguiente:





Ya se han comentado brevemente y de forma general las distintas etapas de que consta un proceso como el anterior. Vamos a hacerlo ahora sobre la base de los resultados obtenidos para nuestros sustratos.

#### a) Reducción de las cetonas.

En ambos casos se utilizó como agente reductor el hidruro de litio y aluminio en éter anhidro, mientras que el sistema borohidruro sódico/etanol se ensayó únicamente para la cetona II, dada la elevada insolubilidad de la cetona I en dicho disolvente.

Con ambos reductores se obtuvo mezcla de alcoholes epimeros, si bien con hidruro de litio y aluminio el porcentaje de isómero con el grupo hidroxilo ecuatorial es mayor. La Tabla I resume la serie de resultados obtenidos para cada uno de los sustratos carbonílicos en función del tipo de agente reductor empleado.

En todos los casos la transformación del compuesto carbonílico fue prácticamente cuantitativa. Con el fin de obtener el mayor porcentaje posible del isómero mayoritario (OH ecuatorial)



los residuos procedentes de la purificación de dicho epímero, ricos en el isómero axial, se someten a sucesivas oxidaciones y reducciones. Los rendimientos globales obtenidos en epímero ecuatorial aislado puro fueron, finalmente, del 82 y 79%, respectivamente, para las cetonas I y II.

TABLA I

| CETONA | A G E N T E     R E D U C T O R |       |                            |       |
|--------|---------------------------------|-------|----------------------------|-------|
|        | LiAlH <sub>4</sub> / eter       |       | NaBH <sub>4</sub> / etanol |       |
|        | %OHec                           | %OHax | %OHec                      | %OHax |
|        | I                               | 88    | 12                         | -     |
|        | II                              | 75    | 25                         | 50    |

Todos los alcoholes, axiales y ecuatoriales, fueron aislados puros y caracterizados tal como se indica en la sección experimental correspondiente.

La asignación de configuraciones relativas a dichos epímeros se llevó a cabo mediante el estudio de sus correspondientes espectros de R.M.N.. En efecto, resulta conocido el hecho de que en la serie del ciclohexano con conformación de silla los protones axiales en átomos de carbono que poseen grupos hidroxilo resuenan a campo más alto ( $\delta$  menor) que los protones ecuatoriales de los correspondientes alcoholes epímeros (103). De la misma forma la consideración de la anchura a mitad de altura de las señales respectivas de tales protones nos permite deducir la disposición axial o ecuatorial de los mismos; las señales de los protones axiales son considerablemente mas anchas (15-20Hz) que las de los protones ecuatoriales (3-7Hz) (104).

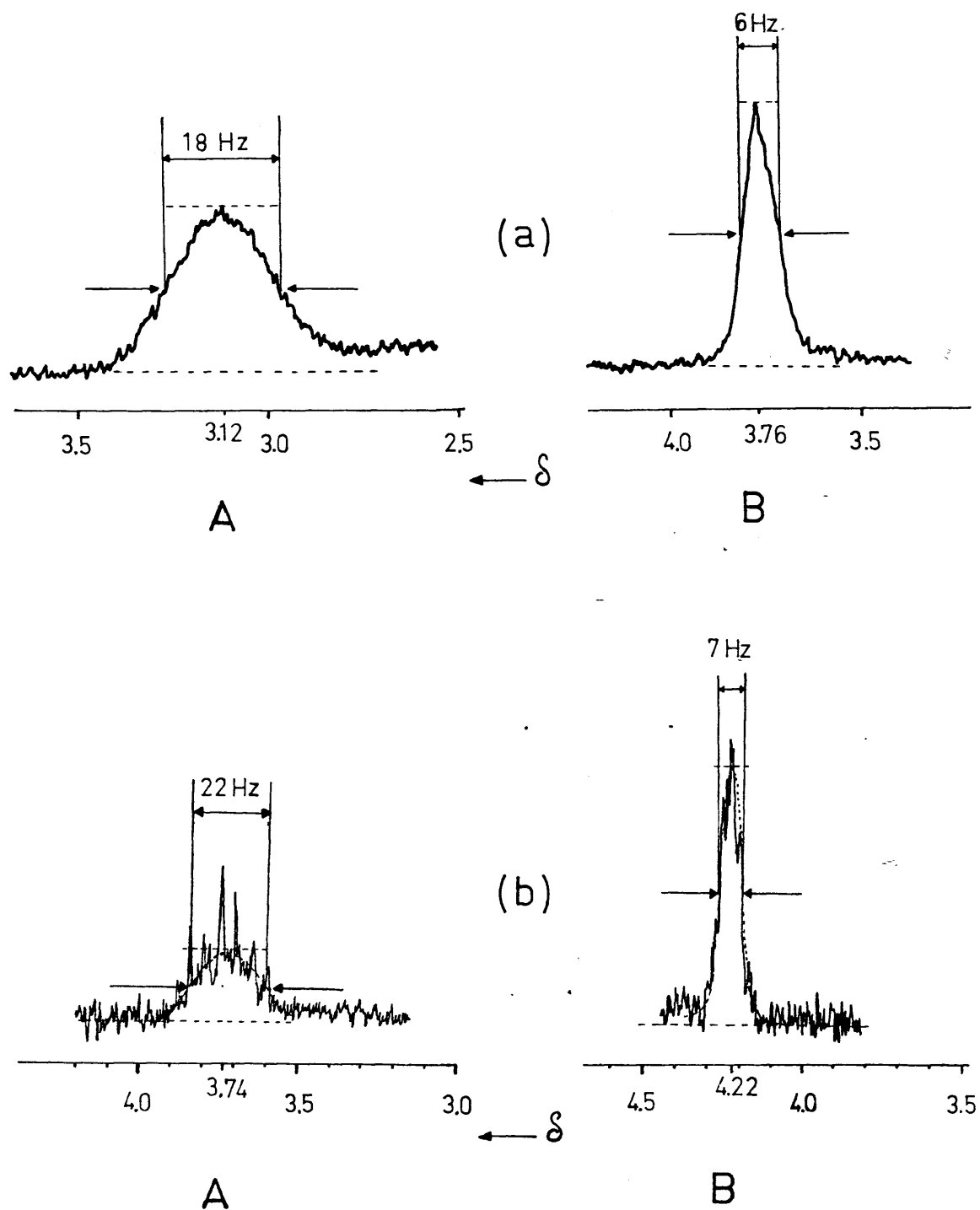


Figura 1.- Señales correspondientes a los protones  $>\text{CH}-\text{OH}$  en los alcoholes epímeros OH eq. (A) y OH ax. (B); (a) isómeros tricíclicos, (b) isómeros tetracíclicos.

En la Figura 1 quedan recogidas las señales correspondientes a dicho protón,  $\text{>CH-OH}$ , para los diferentes epímeros de los alcoholes tricíclico (a) y tetracíclico (b).

b) Formación y separación de la mezcla de ésteres diastereómeros.

Se preparó esta mezcla para cada uno de los alcoholes ecuatoriales tricíclico LXI-A y tetracíclico LXII-A por reacción de los mismos con el cloruro del ácido  $3\beta$ -acetoxi- $\Delta^5$ -etiénico (LVI), previamente preparado. La esterificación se realizó en piridina a ebullición debido a la escasa solubilidad de los alcoholes en dicho disolvente a temperatura ambiente, insolubilidad manifiesta especialmente en el caso del alcohol tetracíclico.

En la sección experimental quedan recogidos los diferentes ensayos realizados para la separación de la mezcla de diastereómeros. La cristalización fraccionada en diversos disolventes, fallados varios intentos de separación cromatográfica, proporcionó finalmente resultados satisfactorios.

c) Ruptura reductora de los ésteres diastereómeros puros.

Dado que este tipo de ésteres se saponifican con extrema dificultad\*, para aislar su componente alcohólico es preferible proceder a su ruptura reductora con hidruro de litio y aluminio. Se emplearon como disolventes tetrahidrofurano y éter para los ésteres diastereómeros derivados del alcohol tetracíclico LXII-A y tricíclico LXI-A, respectivamente. La elección del disolvente se basó en la adecuada solubilidad de los mismos en tales medios. Los rendimientos fueron prácticamente cuantitativos en todos los casos.

---

\* F. Fernández González, comunicación particular.

Junto a los esperados alcoholes quirales, se obtuvo el diol LXIII procedente de la reducción de la parte correspondiente al ácido en los diferentes ésteres.

d) Oxidación de los alcoholes quirales.

Se realizaron con trióxido de cromo en ácido acético. Previamente se efectuaron ensayos de oxidación sobre los sustratos racémicos correspondientes con el fin de optimizar condiciones. También aquí los rendimientos fueron cuantitativos en todos los casos.

2.2.1. De la trans-sin-trans-sin-trans-perhidronaftacen-2-ona (I).

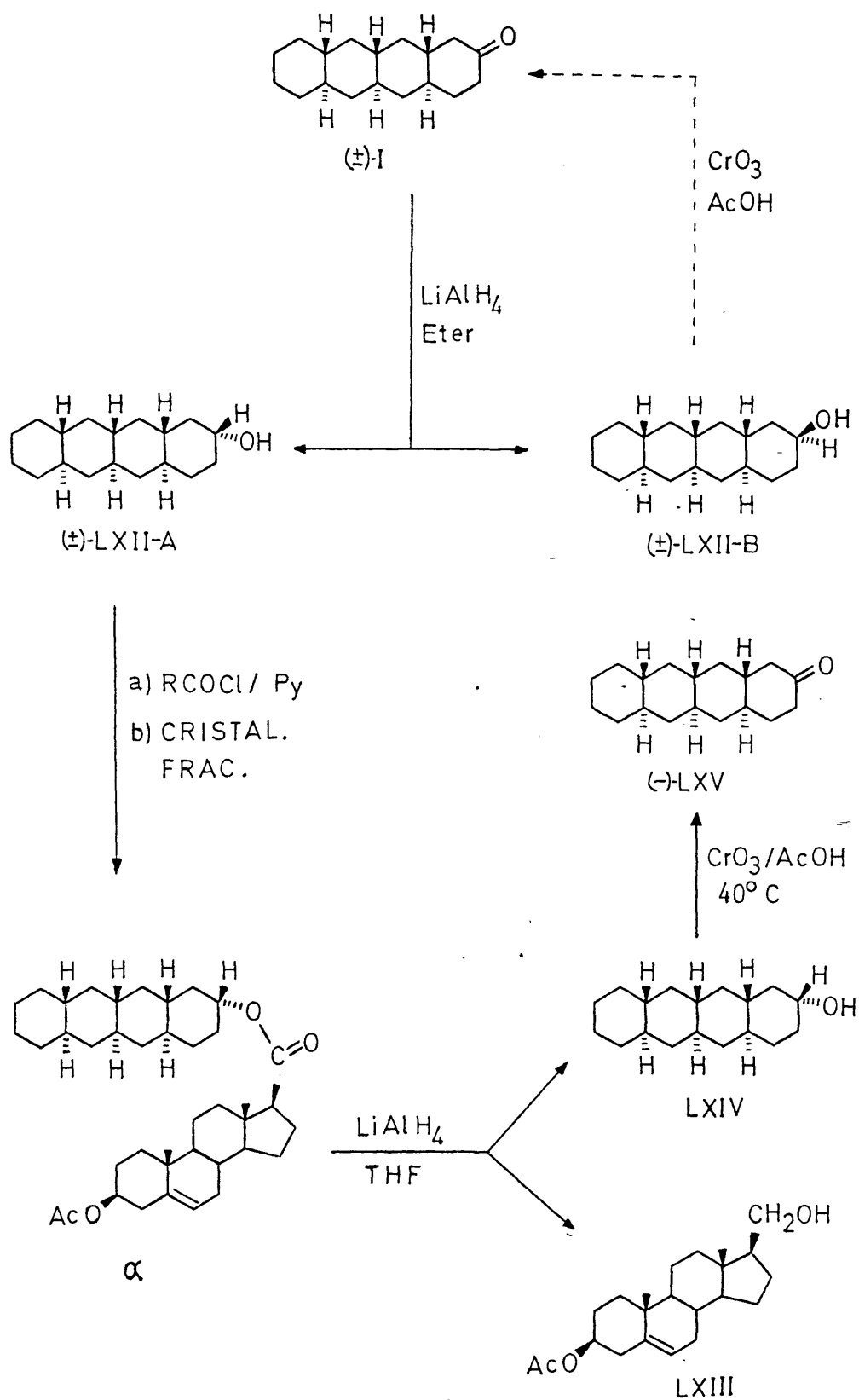
El Esquema 19 resume todo el proceso operativo que nos ha conducido en último término a la obtención del (-)-enantiómero de la cetona perhidronaftacénica I..

Tras sucesivas cristalizaciones, primero en tolueno y posteriormente en cloruro de metileno, de la mezcla de ésteres diastereómeros se aisló el más insoluble, al que denominamos  $\alpha$ , de p.f. 283,5-8°C. El diastereómero más soluble no pudo ser purificado.

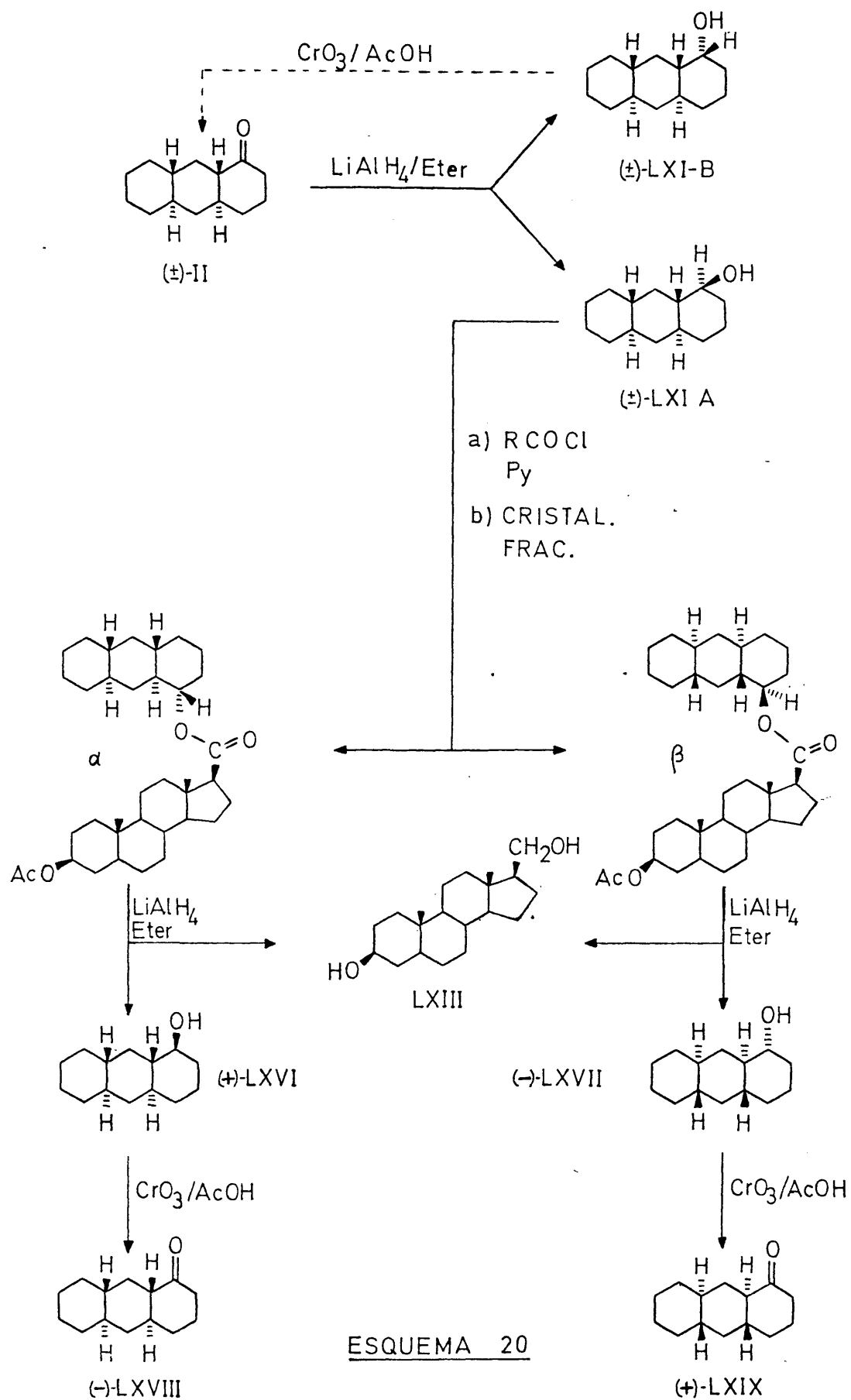
La reducción del éster puro con hidruro de litio y aluminio dió el alcohol tetracíclico quiral LXIV que fue posteriormente oxidado a la correspondiente (-)-cetona LXV. Su configuración absoluta se dedujo del signo negativo de su efecto Cotton (transición  $n \longrightarrow \pi^*$ ).

2.2.2. De la trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ona (II).

Los dos enantiómeros de la cetona tricíclica II se obtuvieron mediante la serie de reacciones recogidas en el Esquema 20.



ESQUEMA 19



En este caso fue posible el aislamiento de los dos ésteres diastereómeros puros a los que denominamos,  $\alpha$  y  $\beta$ , de p.f. respectivos 194-6°C ( $\alpha$ ) y 160,5-2°C ( $\beta$ ), después de repetidas cristalizaciones, tal como se indica en la parte experimental.

La reducción con hidruro de litio y aluminio del diastereómero más insoluble,  $\alpha$ , condujo al (+)-álcohol LXVI el cual por oxidación dió la (-)-cetona LXVIII. A partir del diastereómero más soluble,  $\beta$ , se obtuvo el (-)-álcohol LXVII que por oxidación rindió la (+)-cetona LXIX.

La pureza óptica tanto de los alcoholes enantiómeros LXVI y LXVII como de las cetonas LXVIII y LXIX resultó ser prácticamente idéntica según se deduce de los valores de sus respectivos valores de sus poderes rotatorios,  $[\alpha]_D$ , recogidos en la sección experimental. Los valores de  $\Delta\epsilon$  obtenidos en distintos disolventes para las cetonas enantiómeras, prácticamente iguales y de signos opuestos confirman igualmente su pureza óptica y la bondad de la resolución.

Sus configuraciones absolutas LXVIII y LXIX, que se discuten más adelante, se dedujeron de los signos de sus efectos Cotton respectivos (transición  $n \longrightarrow \pi^*$ ).

### 3. ESTUDIO POR DICROISMO CIRCULAR

#### 3.1. DICROISMO CIRCULAR DE LAS DECALONAS Y CETONAS CICLOHOMOLOGAS.

W. Klyne y D.N. Kirk han realizado un análisis empírico de los datos de dicroismo circular, correspondientes a la transición  $n \rightarrow \pi^*$  ( $\sim 290$  nm), para una gran variedad de cetonas del tipo "decalona extendida" que les ha conducido al establecimiento de contribuciones numéricas ( $\delta\Delta\epsilon$ ) para sistemas de anillos y sustituyentes alquílicos (105). Estas contribuciones pueden sumarse para dar valores de  $\Delta\epsilon$  concordantes con los observados experimentalmente, normalmente con un error absoluto igual o inferior a 0,2 unidades, si bien hay algunas excepciones. El tratamiento se extiende a datos obtenidos en cuatro disolventes diferentes: n-hexano, dioxano, acetonitrilo y metanol ó etanol. Se trata del primer análisis realizado a tal efecto que comprende compuestos de los tipos trans- y cis-decalona así como sus análogos policíclicos.

Dicho análisis empírico para esta clase de compuestos indica, además, que ciertos ordenamientos coplanares de enlaces C-C en zig-zag, denominados "zig-zag primarios" (Figura 2), son los responsables en la mayor parte de los casos de los valores de dicroismo circular observados, si bien no son los únicos. Otras contribuciones significativas pueden provenir de sustituyentes alquílicos situados en las proximidades del grupo carbonilo. Por otro lado, átomos o enlaces que forman parte de un sistema alicíclico pero que no sean adyacentes al grupo carbonilo o no estén situados en un "zig-zag primario" no contribuyen o lo hacen en muy pequeña extensión al valor de  $\Delta\epsilon$ . Las principales excepciones están constituidas por los agrupamientos atómicos adyacentes al grupo carbonilo situados en un octante frontal.



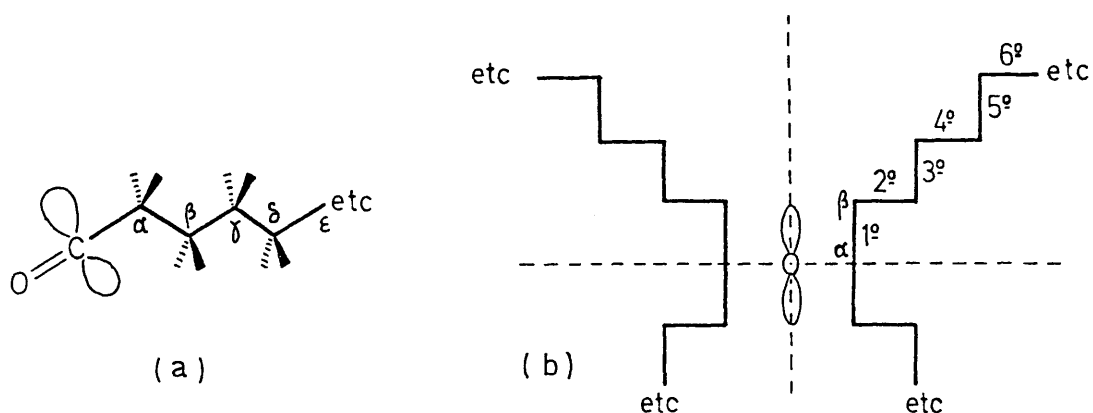


Figura 2.- (a) Ordenamiento coplanar de enlaces C-C en zig-zag ("zig-zag primario"); (b) Proyección en octantes de un sistema zig-zag primario extendido (líneas gruesas).

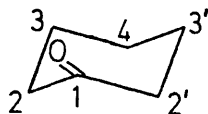
### 3.1.1. Sistema de clasificación estructural para las decalonas y cetonas ciclohomólogas.

Con el fin de facilitar la comprensión de algunas notaciones que figuran a lo largo de nuestra exposición posterior creamos oportuno presentar aquí este sistema de clasificación ideado por Klyne y Kirk (105) que simplifica la clasificación de sistemas policíclicos y el reconocimiento de la estructura y estereoquímica de este tipo de moléculas.

El grupo carbonilo se utiliza como origen y cada anillo se relaciona entonces con el de la ciclohexanona.

Cada anillo adicional se sitúa de forma inequívoca como sigue:

1) El anillo de ciclohexanona se numera de la forma siguiente:



2) Las configuraciones relativas en las uniones de los anillos quedan definidas por las abreviaturas c para cis y t para trans.

3) La situación del segundo anillo viene dada por el número del átomo de carbono (2 ó 3) que es su punto de unión más próximo respecto del grupo carbonilo del anillo de ciclohexanona. Para distinguir entre enantiómeros se emplean localizadores primados o no primados: los no primados se usan cuando se va en el sentido de las agujas del reloj en torno al anillo de ciclohexanona; los primados cuando se va en sentido contrario. Con el anillo en la orientación dada, el que tenga localizadores no primados implica que el segundo anillo está en un octante positivo. Por el contrario los localizadores primados implican que está en un octante negativo.

4) La conformación del enlace del segundo anillo a cuyo punto de unión con el primero se refiere la regla anterior, se designa como ax (axial) ó eq (ecuatorial) respecto al primer anillo. Esto es necesario con las uniones cis pero no con las trans donde es siempre eq.

El segundo anillo, por tanto, está definido únicamente por estas reglas, que proporcionan símbolos adecuados para las seis decalonas tipo. (los enantiómeros correspondientes tendrán los números primados en cada caso) (Fig. 3).

Una extensión de las reglas anteriores permite definir un tercero y sucesivos anillos con la misma facilidad. El enésimo anillo es numerado por el átomo de carbono del anillo (n-1) a través del cual se efectúa la unión. Este átomo de carbono será el

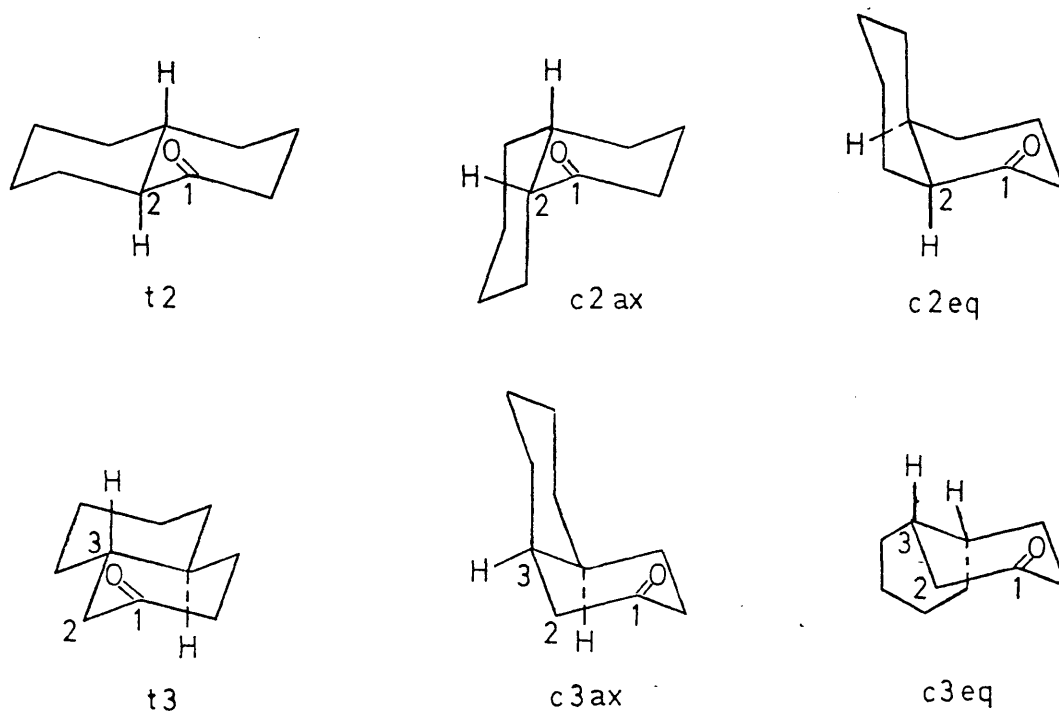


Figura 3.- Sistema de clasificación para decalonas.

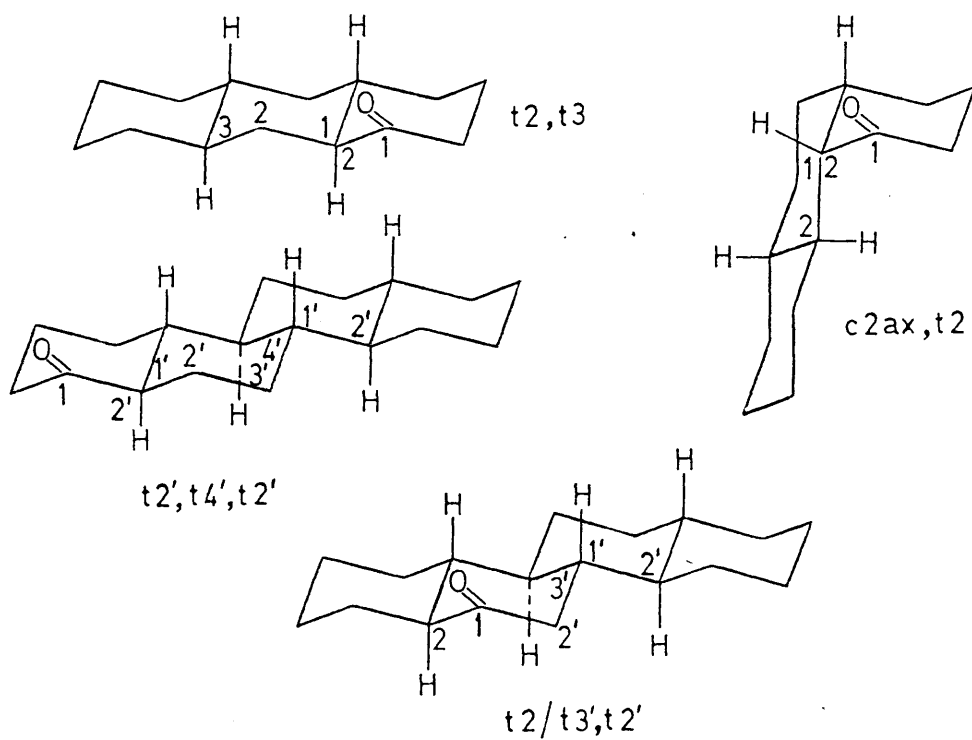


Figura 4.- Ejemplos de clasificación de "decalonas extendidas".

número 1 para el anillo n, que se numera entonces secuencialmente en el mismo sentido que el primer anillo, con localizadores primados o no primados. La situación (en este caso 2,3 ó 4) y tipo (ax ó eq) de un nuevo anillo (n+1) se indicaría según las reglas 2-4.

Este sistema de clasificación proporciona una descripción adecuada para todos los isómeros perhidroantracénicos y perhidrofenantrénicos, así como para sistemas tetracíclicos y superiores. Las cetonas que tienen sendos anillos tanto a la derecha como a la izquierda del anillo de ciclohexanona, como los 6-oxo-esteroides se indican por una combinación de términos con números primados y no primados separados por una barra para evitar confusiones. (Fig. 4).

### 3.1.2. Sistemas de "decalona extendida todo-trans".

La consideración de una serie de datos de dicroísmo circular de un gran número de cetonas de la clase decalona extendida todo-trans ha permitido a W. Klyne y D. N. Kirk la siguiente generalización: las cetonas del tipo decalona con estereoquímica todo-trans que poseen efectos Cotton marcadamente elevados en comparación con los de sus correspondientes cetonas bicíclicas patrones (-)-XIV y LXX, son aquellas en las que los anillos adicionales (en octantes posteriores) incluyen enlaces que incrementan la longitud de un zig-zag primario del tipo indicado en la Figura 2. Dentro de ese tipo de compuestos se incluyen moléculas tales como (-)-XVI, LXXI, LXXII, LXXIII y LXXIV. Parece ser indiferente el modo en que ese sistema de enlaces se extiende, es decir, tanto si el zig-zag primario se extiende con anillos en estructura de perhidroantraceno (por ej. XVI) o bien de perhidrofenantreno (por ej. LXXI, LXXII, LXXIII). Cuando el tercero y sucesivos anillos adicionales no contribuyen a extender el zig-zag de enlaces no se observa incremento en el efecto Cotton que permanece esencialmente como

el de la decalona patrón (por ej. LXXIV).

En base a esto han propuesto las siguientes hipótesis:

a) La longitud del zig-zag primario es el factor principal en la determinación de la magnitud de la perturbación del cromóforo carbonílico y en definitiva del dicroísmo ( $\Delta\epsilon$ ) observado en las decalonas extendidas.

b) Esta segunda hipótesis es consecuencia de la anterior y puede formularse en dos partes:

-El efecto de un grupo metilo axial en  $\beta$  es "consignado"\* ( $\sim 0,5$  unidades) si ese grupo es un sustituyente sobre un zig-zag primario que se extiende más allá de los dos primeros enlaces C-C (es decir de los enlaces  $C_\alpha-C_\beta$  y  $\beta$ -ecuatorial de una ciclohexanona).

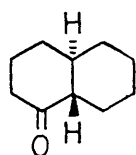
-El efecto de un grupo metilo axial en  $\beta$  es débilmente "disignado"\* ( $\sim 0,1$  unidades) si el zig-zag primario que lo lleva comprende solamente uno o dos enlaces.

La propuesta de que los efectos quirópticos en estas ce-tonas pueden estar relacionados con la longitud de los zig-zag primarios es hasta el momento presente puramente empírica. El mecanismo de la perturbación del cromóforo carbonílico por el zig-zag primario debe emerger de futuras consideraciones teóricas. Tal vez la causa haya que buscarla en el efecto inductivo especial, la polarizabilidad o alguna otra propiedad relacionada

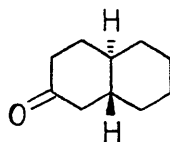
---

\* Nos limitaremos aquí a castellanizar los términos "consignate" y "disignate" propuestos por Klyne y Kirk (106) para expresar el signo de la contribución de un rasgo estructural a una propiedad quiróptica de la molécula, en función de su localización espacial. Estimamos que las expresiones "de signo concorde" y "de signo discordante", respectivamente, hubieran sido más inteligibles por su carácter autoexplicativo, pero mantenemos la terminología original por si, gracias a su concisión, resulta universalmente aceptada.

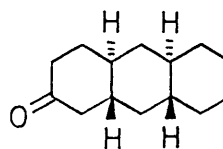
con las cadenas hidrocarbonadas extendidas.



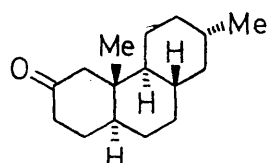
LXX



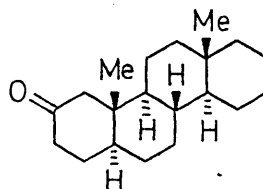
(-)-XIV



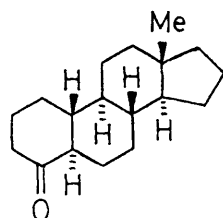
(-)-XVI



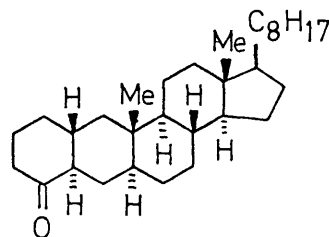
LXXI



LXXII



LXXIII



LXXIV

### 3.1.3. Análisis de datos en términos de contribuciones de anillo.

La Figura 5 recoge las diferentes contribuciones ( $\delta\Delta\epsilon$ ) de los anillos al valor de  $\Delta\epsilon$  total observado en cada uno de los cuatro disolventes que se indican. Klyne y Kirk llegan a estos valores numéricos después de un detallado análisis de los datos de un gran número de moléculas de estructuras bicíclicas, tricíclicas y tetracíclicas.

La base del tratamiento consiste en considerar los valores de  $\Delta\epsilon$  observados para las cetonas bicíclicas, trans-1-decalona (LXX) y trans-2-decalona(-)-(XIV) (Tabla II) como las contribuciones ( $\delta\Delta\epsilon$ ) del "segundo anillo", considerado como una "unidad

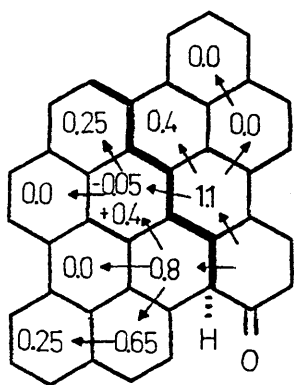
estructural". A continuación se estiman las contribuciones de "terceros anillos" examinando análogos de trans-decalonas de tipo perhidroantracénico y perhidrofenantrénico, y así sucesivamente.

Cetonas tricíclicas. Solamente una de las posibles cetonas tricíclicas patrones, (-)-XVI, ha sido sintetizada (56). No obstante todas las estructuras patrones tricíclicas están representadas por uno o más compuestos esteroídicos de estructura referible. Se obtienen los valores de  $\Delta\epsilon$  estimados teniendo en cuenta tanto las contribuciones del anillo adicional respecto de la unidad estructural referible (trans-decalona) como las de los demás sustituyentes metílicos presentes en la estructura. En estos casos la concordancia entre los valores observados y los estimados es buena, dentro del margen de error de  $\pm 0,2$  unidades.

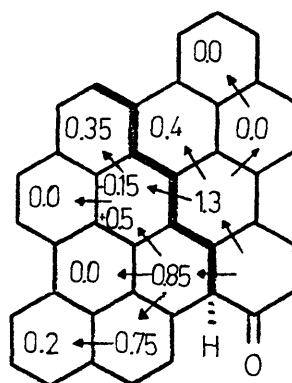
Cetonas tetracíclicas. Solo unas pocas de todas las posibles cetonas tetracíclicas del tipo estudiado están representadas por compuestos naturales de estructura referible. Algunos de estos, por otra parte, son esteroides en donde el cuarto anillo es de cinco miembros por lo que estas contribuciones deben ser tratadas con precaución ya que los efectos del tamaño y tensión del anillo sobre el  $\Delta\epsilon$  pueden ser apreciables. Los modelos usados para estimar las contribuciones del anillo adicional (4° anillo) son cetonas con estructura de perhidrociclopentafenantreno y perhidrocriseno.

La contribución del 4° anillo parece ser generalmente pequeña ( $\leq 0,2$  unidades), situándose entre los límites del error experimental, y esto únicamente cuando dicho anillo añade uno o varios enlaces al zig-zag primario.

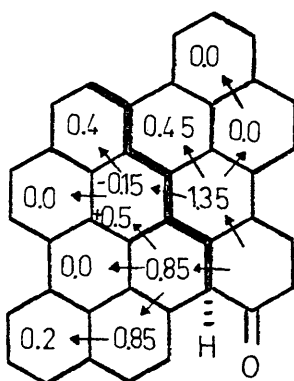
Otras cetonas policíclicas superiores. Dada la pequeña contribución del cuarto anillo, según lo considerado anteriormente, parece razonable ignorar la influencia que sobre el valor de  $\Delta\epsilon$  puede tener un quinto y sucesivos anillos adicionales.



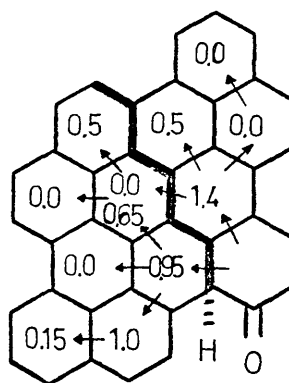
n-Hexano



Dioxano



Acetonitrilo



Metanol ó etanol

Figura 5.- Contribuciones ( $\delta\Delta\epsilon$ ) de anillos individuales en los disolventes que se indican (sistemas todo-trans; las flechas indican la unión de los sistemas policíclicos).



Tabla II..- Contribuciones de las estructuras bicíclicas al D.C.  
(valores reales experimentales para trans-decalonas)

| Cetona                             | Tipo | $\Delta\epsilon$ ( $n \rightarrow \pi^*$ ) |         |       |       |
|------------------------------------|------|--------------------------------------------|---------|-------|-------|
|                                    |      | n-Hexano                                   | Dioxano | MeCN  | MeOH  |
| (9S,10R)-trans-<br>-1-decalona     | t2   | +0,81                                      | +0,86   | +0,85 | +0,95 |
| (9S,10S)-trans-<br>-2-decalona (*) | t3   | +1,12                                      | +1,28   | +1,36 | +1,37 |

(\*) Las medidas se realizaron sobre su enantiómero (9R,10R;t3') que presenta el correspondiente valor de  $\Delta\epsilon$  de signo negativo.

Tabla III..- Contribuciones de estructuras patrones (esqueletos base) al D.C. de ciclohexanonas.

| Estructura   | Tipo(*)  | $\Delta\epsilon$ ( $n \rightarrow \pi^*$ ) |         |       |       |
|--------------|----------|--------------------------------------------|---------|-------|-------|
|              |          | n-Hexano                                   | Dioxano | MeCN  | MeOH  |
| Bicíclica    | t2 t2    | +0,80                                      | +0,85   | +0,85 | +0,95 |
|              | t3 t3    | +1,10                                      | +1,30   | +1,35 | +1,40 |
| Tricíclica   | t2,t2    | +1,45                                      | +1,60   | +1,70 | +1,95 |
|              | t2,t3    | +0,75                                      | +0,85   | +0,95 | +1,00 |
|              | t2,t4    | +1,20                                      | +1,35   | +1,40 | +1,60 |
|              | t3,t2    | +1,05                                      | +1,15   | +1,20 | +1,35 |
|              | t3,t3    | +1,50                                      | +1,70   | +1,80 | +1,90 |
|              | t3,t4    | +1,10                                      | +1,25   | +1,35 | +1,40 |
| Tetracíclica | t2,t2,t4 | +1,70                                      | +1,80   | +1,90 | +2,10 |
|              | t2,t3,t4 | +0,75                                      | +0,85   | +0,95 | +1,00 |
|              | t2,t4,t2 | +1,20                                      | +1,40   | +1,50 | +1,60 |
|              | t3,t2,t4 | +1,25                                      | +1,40   | +1,60 | +1,80 |
|              | t3,t3,t4 | +1,50                                      | +1,70   | +1,80 | +1,90 |
|              | t3,t4,t2 | +1,10                                      | +1,25   | +1,35 | +1,40 |

(\*) Las estructuras tabuladas aquí con localizadores no primados dan, como se indica, valores de  $\Delta\epsilon$  de signo positivo; las estructuras enantiómeras, que llevarían localizadores primados, dan el mismo valor de  $\Delta\epsilon$  pero de signo negativo.

Finalmente, se calculan los valores de  $\Delta\epsilon$  para una serie de estructuras patrones (esqueletos base) con estereoquímica todo-trans a partir de las contribuciones, hasta ahora estimadas en la mayor parte de los casos, de los anillos dispuestos en la combinación adecuada. (Las únicas estructuras patrones hasta el momento presente sintetizadas pertenecen a los tipos t2, t3 y t3,t3). La Tabla III recoge los valores de  $\Delta\epsilon$  calculados para distintas estructuras patrones tricíclicas y tetracíclicas basados en los valores observados para las trans-decalonas.

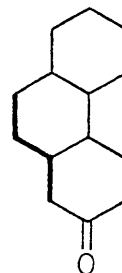
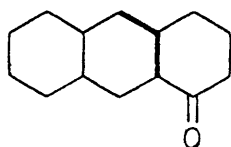
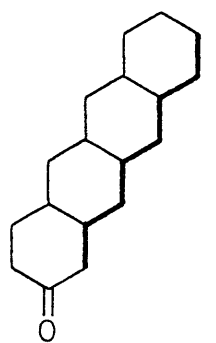
### 3.2. CETONAS POLICICLICAS MODELO OBJETO DEL PRESENTE TRABAJO.

Hasta el momento presente son muy pocas las estructuras patrones (esqueletos base) disponibles, limitándose solamente a los compuestos LXX, (-)-XIV y (-)-XVI, pertenecientes, respectivamente, a los tipos t2, t3, y t3,t3. Los valores de  $\Delta\epsilon$  observados para las mismas concuerdan bien con los estimados basándose en estructuras referibles de tipo natural. Para las restantes estructuras patrones sólo se dispone de valores de  $\Delta\epsilon$  estimados como ya se ha visto con anterioridad. Únicamente sería posible obtener las contribuciones exactas de los anillos adicionales ( $\delta\Delta\epsilon$ ) en estructuras policíclicas y en definitiva de los valores de  $\Delta\epsilon$  totales cuando se dispusiera de todos los esqueletos base adecuados.

Con estos objetivos hemos pretendido la preparación de las cetonas LXV, LXVIII y LXXV. De ellas, solo ha sido posible obtener en estado de pureza óptica las cetonas LXV y LXVIII. No debe olvidarse que la disponibilidad de este tipo de compuestos en forma activa está sujeta a limitaciones de tipo sintético.

La cetona tetracíclica LXV de estructura t3',t3',t3' se considera interesante dado que no se dispone de ninguna estructura patrón tetracíclica. Se pretende ver cual es, en comparación con la cetona ciclohóloga tricíclica (-)-XVI, la contri-

bución ( $\delta\Delta\epsilon$ ) del anillo adicional al valor del  $\Delta\epsilon$  total, teniendo en cuenta que el nuevo anillo introducido extiende con dos nuevos enlaces el zig-zag primario. La magnitud de la contribución, basándose en estructuras referibles de tipo natural, ha sido estimada en 0,2 unidades.



La cetona tricíclica LXVIII de estructura t2,t3 es un modelo referible a una trans-1-decalona. Para ella cabe esperar un valor de  $\Delta\epsilon$  similar al de la cetona ciclohomóloga bicíclica LXX, dado que no se espera contribución significativa del anillo adicional al no contribuir ninguno de sus enlaces a extender el zig-zag primario. El compuesto LXXIV de análoga estructura sirvió para estimar el valor de  $\Delta\epsilon$ . (Tabla III).

Para la cetona LXXV de estructura t3,t4 cabe esperar un valor de  $\Delta\epsilon$  total similar al de una trans-2-decalona, dado que el nuevo anillo introducido respecto a dicha cetona bicíclica no tiene ninguna influencia sobre el zig-zag primario. (Tabla III).

### 3.3. DISCUSION DE RESULTADOS.

Se han preparado muestras ópticamente puras de las cetonas tetracíclica, LXV, y tricíclica, LXVIII, correspondientes a las estructuras tipo t3',t3',t3' y t2,t3, respectivamente. En la Tabla IV se recogen los valores de  $\Delta\epsilon$  correspondientes a la transición  $n \rightarrow \pi^*$  ( $\sim 290$  nm) para los compuestos mencionados así como para el enantiómero de LXVIII, LXIX, en distintos disolventes.

Las configuraciones absolutas que se indican, deducidas de los signos de los respectivos efectos Cotton, pueden contrastarse con las proyecciones correspondientes según la familiar regla del octante en las Figuras 6 y 7.

#### (-)-Trans-sin-trans-sin-trans-perhidronaftacen-2-ona (LXV)

Si se comparan los valores de  $\Delta\epsilon$  observados para la cetona tetracíclica LXV con los de su ciclohóloga tricíclica (-)-XVI (Tabla V) se observa un incremento en valor absoluto de  $\Delta\epsilon$  de aproximadamente 0,2 unidades. La magnitud de este incremento está en concordancia con la esperada para la adición de un anillo extra respecto de (-)-XVI, que supone un incremento del zig-zag primario en dos nuevos enlaces C-C, que pasa a estar constituido por 7 en lugar de los 5 originales.

#### Trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ona (LXVIII y LXIX).

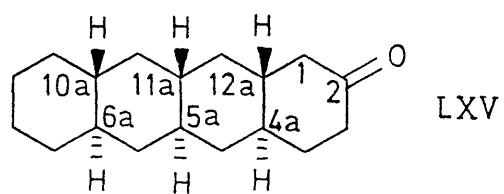
La concordancia entre los valores absolutos de  $\Delta\epsilon$  obtenidos en los diferentes disolventes para ambos enantiómeros confirma la excelente resolución óptica lograda<sup>(\*)</sup> (Tabla IV). Los valo-

<sup>(\*)</sup> La desviación máxima observada no alcanza a 0,05 unidades de  $\Delta\epsilon$  respecto a la media de los valores absolutos de ambos enantiómeros, y ello en un solo disolvente, mientras que en los demás se encuentra típicamente por debajo de 0,03 unidades de  $\Delta\epsilon$ . Tales desviaciones, por otra parte, deben ser atribuidas fundamentalmente al error experimental inherente a la determinación de  $\Delta\epsilon$ , y no a una hipotética falta de pureza óptica, ya que las desviaciones son de sentido opuesto en distintos disolventes, es decir, no se aprecia un comportamiento sistemático del signo de la diferencia de los valores absolutos de  $\Delta\epsilon$  entre ambos enantiómeros.

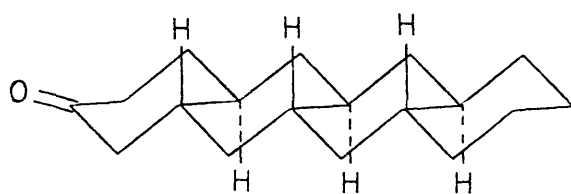
Tabla IV.- Valores de  $\Delta\epsilon$  observados para las diferentes cetonas preparadas,  
con expresión de sus configuraciones absolutas.

| Compuesto | $\Delta\epsilon \left( n \rightarrow \pi^* \right)$ |         |              |         |                    | Configuración absoluta     |
|-----------|-----------------------------------------------------|---------|--------------|---------|--------------------|----------------------------|
|           | n-Hexano                                            | Dioxano | Acetonitrilo | Metanol | TFE <sup>(*)</sup> |                            |
| LXV       | -1,55                                               |         |              | -2,05   |                    | 4aS,5aR,6aR,10aR,11aR,12aR |
| LXVIII    | +0,78                                               | +0,90   | +0,82        | +1,01   | +1,26              | 4aS,8aR,9aS,10aR           |
| LXIX      | -0,75                                               | -0,86   | -0,84        | -1,06   | -1,17              | 4aR,8aS,9aR,10aS           |

(\*) Trifluoetanol.



4aS, 5aR, 6aR, 10aR, 11aR, 12aR



t3', t3', t3'

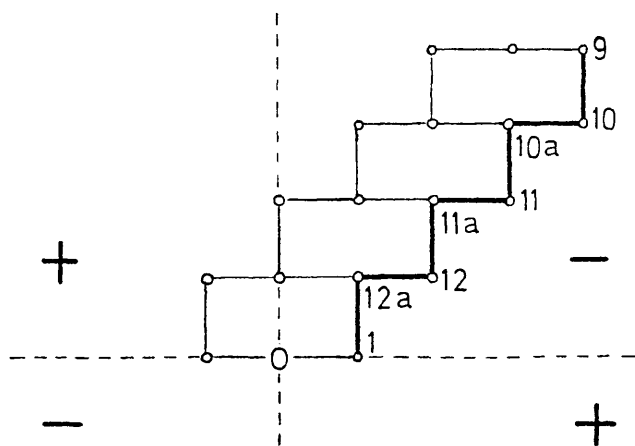
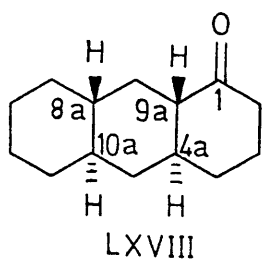
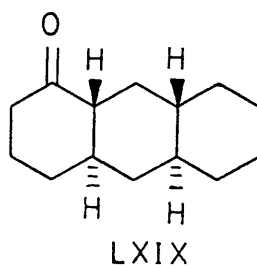


Figura 4.- Configuración absoluta de la cetona tetracíclica LXV.



4aS, 8aR, 9aS, 10aR



4aR, 8aS, 9aR, 10aS

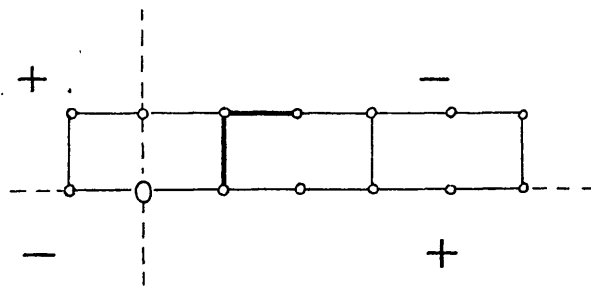
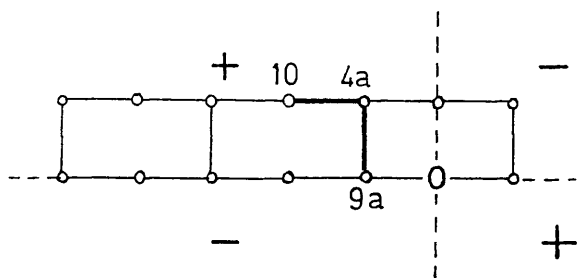
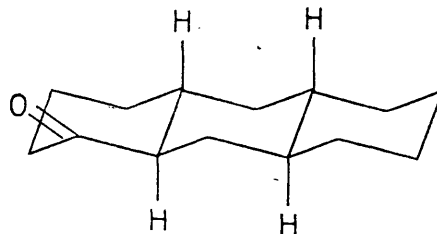
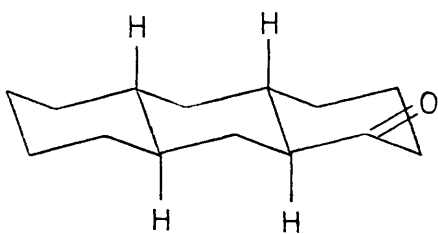


Figura 5.- Configuraciones absolutas de las  
cetonas tricíclicas LXVIII y  
LXIX.

Tabla V.- Contribución del 4° anillo al valor de  $\Delta\epsilon$

| Compuesto      | Estructura                | $\Delta\epsilon$ observados ( $n \rightarrow \pi^*$ ) |         | $\delta\Delta\epsilon$ (4° anillo) |           |
|----------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|---------|------------------------------------|-----------|
|                |                           | n-Hexano                                              | Metanol | n-Hexano                           | Metanol   |
| (-)-XVI<br>LXV | t3', t3'<br>t3', t3', t3' | -1,37                                                 | -1,86   | -0,18 (*)                          | -0,19 (*) |
|                |                           | -1,55                                                 | -2,05   |                                    |           |

(\*) Serían valores de +0,18 y +0,19 para una estructura t3, t3, t3.

Tabla VI.- Contribución del tercer anillo al valor de  $\Delta\epsilon$

| Compuesto                      | Estructura        | $\Delta\epsilon$ observados ( $n \rightarrow \pi^*$ ) |         | $\delta\Delta\epsilon$ (3 <sup>er</sup> anillo) |         |
|--------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------|---------|
|                                |                   | n-Hexano                                              | Metanol | n-Hexano                                        | Metanol |
| LXX<br>LXVIII<br>LXIX<br>LXXIV | t2                | +0,81                                                 | +0,95   | -0,05                                           | +0,08   |
|                                | t2, t3            | +0,76                                                 | +1,03   |                                                 |         |
|                                | t2', t3'          | -0,76                                                 | -1,03   |                                                 |         |
|                                | t2', t3', t4, t2' | -0,76                                                 | -1,00   |                                                 |         |



res de  $\Delta\epsilon$  de uno cualquiera de los enantiómeros podrían servir como referencia para el análisis de datos. No obstante, con este fin hemos preferido tomar la media de los valores absolutos de ambos enantiómeros, para mayor seguridad (cancelación de errores experimentales), redondeando a la segunda cifra decimal y afectándola del signo que le corresponda.

Los valores de  $\Delta\epsilon$  observados para la cetona LXVIII no difieren de manera significativa con los observados para la trans-1-decalona (LXX) (Tabla VI), lo que viene a confirmar que el nuevo anillo, introducido linealmente respecto de su ciclohomólogo bicíclico, no influye sobre el valor de  $\Delta\epsilon$  observado para dicha cetona LXX. Esto era, por otra parte, presumible dado que los enlaces del nuevo anillo no alteran el zig-zag primario de enlaces ya existente, que está constituido únicamente por dos enlaces C-C.

Se confirma así la fiabilidad de los datos de D.C. estimados para una estructura del tipo t2,t3 (Tabla III) a partir de los datos obtenidos para el compuesto esteroídico LXXIV, de tipo t2',t3', comparables con los correspondientes a la cetona LXIX (Tabla VI).

### 3.4. D. C. DE CETONAS EN LA REGION DE 185-195 nm.

En la Tabla VII quedan recogidos los valores de  $\Delta\epsilon$  correspondientes a la transición  $n \rightarrow \sigma^*$  ( $\sim 190$  nm) de las diferentes cetonas preparadas, en los disolventes que se indican.

En la bibliografía no existen datos de productos naturales (esteroídicos) que sean referibles a los obtenidos para la cetona tetracíclica LXV. Hay que destacar el cambio de signo del efecto Cotton, para un mismo disolvente, al pasar de la transición de longitud de onda corta ( $n \rightarrow \sigma^*$ ) a la de mayor longitud de onda ( $n \rightarrow \pi^*$ ).

En lo referente a las cetonas tricíclicas enantiómeras LXVIII y LXIX, existe una gran concordancia entre los datos (\*) obtenidos para las mismas y los de 4-oxo-19-nor-5 $\alpha$ -esteroides

Resulta interesante destacar, asimismo, el cambio de signo observado en el valor de  $\Delta\epsilon$  ( $n \rightarrow \sigma^*$ ) al pasar de un disolvente no polar, tal como n-hexano, a otro muy polar, especialmente trifluoretanol. (TFE)

TABLA VII

| Compuesto | $\Delta\epsilon$ ( $n \rightarrow \sigma^*$ ) |                         |                         |            |
|-----------|-----------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
|           | n-Hexano                                      | Acetonitrilo            | Metanol                 | TFE        |
| LXV       | +2,00(190)                                    | .                       | +1,38(198) <sup>a</sup> |            |
| LXVIII    | +3,87(187)                                    | +0,21(186) <sup>a</sup> | -0,19(196) <sup>a</sup> | -1,90(188) |
| LXIX      | -3,80(187)                                    | -0,78(190) <sup>a</sup> | +0,36(196) <sup>a</sup> | +2,07(187) |

<sup>a</sup>

La absorción del acetonitrilo y del metanol por debajo de 200 nm es muy fuerte, y la intensidad de luz transmitida por la disolución resulta tan escasa, que las medidas del dicroísmo pueden estar afectadas de una imprecisión instrumental considerable, tanto en cuanto al propio valor absoluto de  $\Delta\epsilon$  como en cuanto a la longitud de onda a que se produce el máximo.

### 3.5. D. C. DE ALCOHOLES Y ACETATOS.

El máximo de las curvas de D.C. se observa alrededor de los 210 nm para acetatos y alrededor de 190-185 para alcoholes.

El alcohol tetracíclico LXIV, por ser insoluble en todos los disolventes orgánicos comunes, no pudo ser estudiado por

(\*) Klyne y Kirk, datos no publicados.

D.C., si bien no cabe esperar para él valores de  $\Delta\epsilon$  significativos. Su acetato correspondiente no presenta dicroísmo apreciable.

Los alcoholes tricíclicos enantiómeros LXVI y LXVII tampoco presentan dicroísmo apreciable. No existen en la bibliografía datos comparables para esteroides de este tipo. El acetato derivado del alcohol LXVI presenta un valor de  $\Delta\epsilon$  de -0,81 (208 nm). Su curva de dicroísmo circular concuerda bien con la de un 4 $\alpha$ -aceto-xi-19-nor-5 $\alpha$ -esteroide (107), del que puede considerarse como su "quasi-enantiómero" (anillos A y B en la notación esteroídica).

## 1.- MATERIALES Y METODOS

### 1.1.- Procedimientos cromatográficos.

En la separación, aislamiento, purificación e identificación de los diversos productos de las reacciones que hemos efectuado (enonas, cetonas, alcoholes, etc.) se han utilizado con profusión las técnicas cromatográficas. Salvo en los casos particulares que se indiquen, las características de los materiales y aparatos utilizados son los siguientes:

#### Cromatografía en columna.

Adsorbente: Oxido de aluminio 90 estandarizado Merck, con un grado de actividad II-III según Brockmann. Eluyentes, según se indica en cada caso. Las abreviaturas por las que nos referimos a los distintos disolventes son:

Ep= éter de petróleo

Be= benceno

Ee= éter etílico

Ae= acetato de etilo

#### Cromatografía en capa fina.

Adsorbente: Gel de sílice G (tipo 60) Merck. Eluyente: se indica en cada caso. Las placas han sido reveladas en todos los casos con yodo.

#### Cromatografía gas-líquido.

Se han realizado en aparatos Perkin-Elmer y Hewlett-Packard, modelos F-7 y 5750 respectivamente, provistos de detector de ionización de llama y empleando nitrógeno como gas portador.

### 1.2.- Espectros U.V.

Se han efectuado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer de doble haz, modelo 124, en los disolventes indicados en cada caso.

### 1.3.- Espectros I.R.

Se han realizado en un espectrofotómetro de doble haz Perkin-Elmer modelo 257, generalmente en pastilla de bromuro potásico. Se indican las bandas más intensas y/o características expresando el número de ondas del máximo en  $\text{cm}^{-1}$  y en algún caso su asignación estructural.

### 1.4.- Espectros de R.M.N.

Han sido realizados en un aparato Varian T-60 A de 60 MHz. Se indican los desplazamientos en escala  $\delta$ , correspondientes a señales individuales bien resueltas o el intervalo en que aparecen cuando corresponden a multipletes complejos, seguido del número de protones (deducido por integración), la multiplicidad de la señal (s=singlete; d=dobléte; t=tripleto; m=multiplete), y la asignación estructural.

### 1.5.- Espectros de masas.

Se han registrado con un aparato Varian MAT-711. Los resultados se expresan en función de la relación m/e para los picos más importantes y entre paréntesis la intensidad de los mismos como el % de altura respecto a la del pico base.

### 1.6.- Poder rotatorio.

Se han efectuado las determinaciones del poder rotatorio en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 141 en solución de cloroformo.

### 1.7.- Puntos de Fusión.

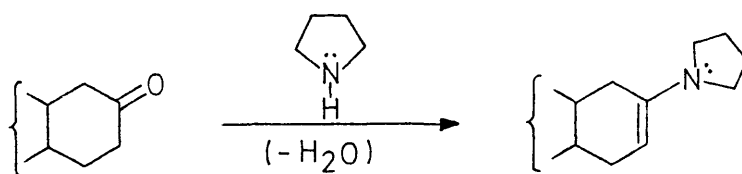
Se han determinado con un microscopio Reichert (Austria) y con un aparato Büchi provisto de baño de silicona en tubo capilar. Todos los puntos de fusión indicados están sin corregir.

## 2.- PREPARACION DE LAS CETONAS RACEMICAS.

Se describen a continuación los detalles experimentales de las síntesis de las cetonas racémicas discutidas en la Parte Teórica precedente.

### 2.1.- (±)-TRANS-SIN-TRANS-SIN-TRANS-PERHIDRONAFTACEN-2-ONA (I)

#### a) Procedimiento general de formación de enaminas.



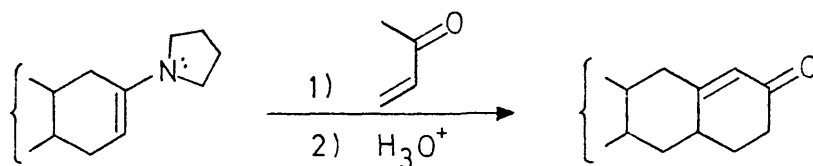
En un matraz de capacidad adecuada, provisto de separador de agua (Dean-Stark) y refrigerante de bolas, se calienta a reflujo un mol de cetona con 1,5 a 2 moles de pirrolidina en 300 ml de benceno.

La separación de agua es rápida durante las dos primeras horas, continuando el reflujo hasta que no se observa ulterior separación de agua (normalmente 8 horas). Dada la rapidez de la reacción no se precisa el uso de ácido p-toluensulfónico o de cualquier reactivo similar como catalizador.

Por último, se elimina el disolvente y el exceso de amina por evaporación a vacío, obteniéndose así la enamina correspondiente a la cetona de partida.

La enamina se obtiene con rendimiento prácticamente cuantitativo, según se deduce de la cantidad de agua eliminada, por lo que se utiliza sin posterior purificación en el siguiente paso.

b) Reacción de enaminas con metilvinilcetona<sup>-</sup>(3-buten-2-ona). Obtención de enonas. (Procedimiento general).



b<sub>1</sub>) En benceno: En un matraz provisto de refrigerante de reflujo y embudo de adición con todas las salidas al exterior protegidas con tubos de cloruro cálcico, se pone la enamina disuelta en benceno anhidro (600 ml/mol de enamina). Se sumerge el matraz en un baño de hielo y se añade poco a poco y con suave agitación una cantidad equimolecular de metilvinilcetona<sup>\*</sup>.

La mezcla de reacción resultante se calienta a reflujo un tiempo variable según se indica en cada caso y que oscila entre 10-12 horas. Una vez fría se añade una disolución de acetato sódico en ácido acético y agua, continuándose el reflujo durante 4 horas más.

Después del tratamiento habitual<sup>\*\*</sup> de la masa de reacción resultante se obtiene la enona correspondiente como producto bruto, que se purifica a continuación en la forma indicada para cada caso particular.

---

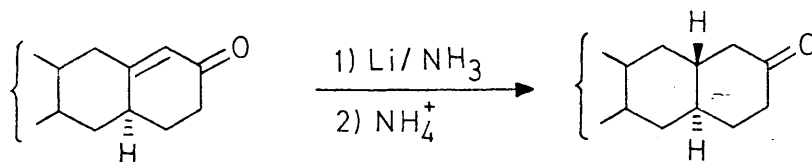
\* Fluka, recientemente destilada sobre unos cristales de hidroquinona.

\*\* Por "tratamiento habitual", en esta y otras reacciones donde así se indique, se entiende: dilución de la mezcla de reacción con agua, extracción con éter o benceno, lavado de los extractos orgánicos reunidos con agua, un ácido o una base diluidos y agua hasta neutralidad (tantas veces como sea necesario), secado con SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> o SO<sub>4</sub>Mg anhidros y evaporación del disolvente a vacío.

b<sub>2</sub>) En dioxano: La enamina disuelta en dioxano se trata con una cantidad equimolecular de metilvinilcetona, dejando estar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18-20 horas, al cabo de las cuales se calienta durante un cierto tiempo, variable según el tipo de sustrato.

La hidrólisis se efectúa añadiendo ácido clorhídrico 4N hasta pH ácido y calentando a reflujo durante unas horas, procediendo después como en el caso anterior.

c) Reducción de enonas conjugadas con Li/NH<sub>3</sub> líquido  
(Procedimiento general).



En un matraz de tres bocas provisto de embudo de adición, condensador de nieve carbónica-acetona y agitación magnética, con todas las salidas al exterior protegidas de la humedad, se condensa la cantidad de amoniaco (disolvente) apropiada para conseguir una mezcla de reacción homogénea. Se añade, poco a poco, una solución de la enona en éter o mezcla de éter-dioxano (codisolvente). A la disolución lechosa resultante se adiciona, en pequeñas porciones, la cantidad estequiométrica de litio, necesaria para la reducción de la enona, más un ligero exceso, puesto de manifiesto por la persistencia del color azul de la solución.

Después de un cierto tiempo de agitación (variable según los casos), se descompone la mezcla de reacción mediante un exceso de cloruro amónico, adición que se efectúa poco a poco y manteniendo una agitación vigorosa. El color azul desaparece con las primeras porciones de sal añadidas, y la solución se va haciendo cada vez más pastosa, quedando finalmente una masa se-



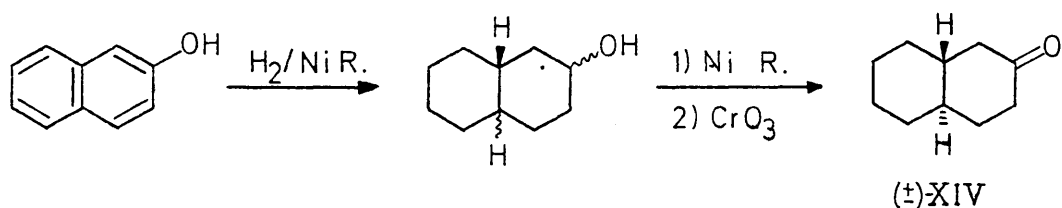
misólida blanco-amarillenta. Por último, se deja evaporar lentamente el amoniaco, abandonando la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente.

El producto bruto, aislado de la forma habitual, se somete a purificación y caracterización según se indica en cada caso.

#### 2.1.1.- (±)- TRANS-PERHIDRONAFTALEN-2-ONA (XIV).

Método A: Por isomerización con Ni Raney de una mezcla de 2-decaloles obtenida por hidrogenación de 2-naftol.

Puede esquematizarse de la siguiente manera:



##### a) Preparación de Ni Raney tipo W-2. (108)

A una disolución de 316 g de NaOH en 1100 ml de agua, contenida en un matraz de tres litros equipado con agitador y enfriado a 10°C con baño de hielo, se añaden 250 g de aleación Ni-Al (50%), en pequeñas porciones, de forma que la temperatura no alcance los 25°C. Cuando toda la aleación ha sido añadida, lo que requiere unas dos horas, se para la agitación, se retira el baño de hielo y se deja a temperatura ambiente. Una vez que el desprendimiento de hidrógeno se hace lento, se coloca el matraz en un baño de vapor, manteniéndolo en el hasta que el hidrógeno vuelva a desprenderse lentamente (unas 8 a 10 horas). Al comienzo de este período, hay que tener cuidado de no calentar demasiado rápidamente para evi-

tar la formación de espumas. El volumen se mantiene constante añadiendo agua destilada cuando sea necesario. Terminada la calefacción, se decanta la solución, se añade agua destilada hasta el volumen original, se agita, se deja reposar y se decanta otra vez. Se pasa el níquel a un matraz de dos litros con agua destilada y se vuelve a decantar. Se añade una solución de 50 g de NaOH en 500 ml de agua destilada, se agita y se vuelve a decantar. Se lava hasta que las aguas de lavado tengan un pH neutro (30 a 40 lavados). Después se lava tres veces con etanol del 95%, y después, tres veces más con etanol absoluto. Se obtienen aproximadamente 110 g de níquel Raney.

b) Hidrogenación de 2-naftol. (109)

400 g de 2-naftol recientemente destilado (p. eb. 291-2°C/p. atm.) disueltos en 500 ml de etanol se colocan en un autoclave con 52 g de Ni Raney (preparado como se indica en a), en atmósfera de hidrógeno a una presión inicial de 200 Kg/cm<sup>2</sup>. Se pone todo el sistema bajo agitación, manteniendo la temperatura a 60°C durante los primeros 30 minutos, pasados los cuales se eleva a 125°C, temperatura que se mantiene constante durante el resto del proceso.

La absorción de hidrógeno es rápida durante la primera hora, haciéndose después más lenta, hasta completarse pasadas 7 horas. La presión a lo largo del proceso se mantiene entre 150-170 Kg/cm<sup>2</sup>.

Una vez fría la autoclave, se recoge el producto hidrogenado junto con el catalizador, separándose este posteriormente por filtración. Después de eliminar el disolvente se obtiene un líquido muy viscoso, ligeramente amarillo que se analiza por c.g.l.\*. Aparecen cuatro picos, perfectamente resue-

\* Columna de BDS al 10% sobre Chromosorb W-AW (60-80), de 3 m. de longitud y 1/8 de pulgada de sección; Gas portador: nitrógeno a un caudal de 45 ml/min; temperatura: 150°C.

tos, correspondientes a los cuatro estereoisómeros del 2-decalol, detectándose además cierta cantidad de decalinas y tetralina, identificadas por comparación con muestras auténticas. En la mezcla de 2-decaloles predomina la unión de anillos cis sobre la trans (cis/trans  $\approx$  3), según se dedujo posteriormente por análisis cromatográfico del bruto de oxidación de una muestra de la mezcla virgen de 2-decaloles, e identificación con muestras auténticas de cis y trans-2-decalonas.

Por destilación de la mezcla bruta se obtiene una fracción más importante de 290 g de mezcla de 2-decaloles exenta de decalinas y tetralina (p.eb. 156-9°C/30 mm Hg).

### c) Isomerización CIS-TRANS

150 g de mezcla de 2-decaloles disueltos en 200 ml de decalina se calientan con 20 g de Ni Raney a una temperatura de 160-80°C durante 85 horas.

Se sigue el curso de la reacción por c.g.l. (en las condiciones indicadas en b). Se sacan muestras a distintos intervalos de tiempo que son oxidadas (con trióxido de cromo en ácido acético glacial) y analizadas. En la Tabla VIII se recogen los resultados del análisis.

TABLA VIII

| <u>Tiempo de reacción</u><br>(horas) | <u>Productos con unión</u> |                  | <u>Relación</u>  |
|--------------------------------------|----------------------------|------------------|------------------|
|                                      | <u>cis (%)</u>             | <u>trans (%)</u> | <u>trans/cis</u> |
| 0                                    | 77,5                       | 22,5             | 0,29             |
| 8                                    | 66,2                       | 33,8             | 0,51             |
| 14                                   | 62,5                       | 37,5             | 0,60             |
| 19                                   | 56,5                       | 43,5             | 0,77             |
| 28                                   | 52,3                       | 47,7             | 0,91             |
| 36                                   | 50,0                       | 50,0             | 1,00             |
| 44                                   | 46,7                       | 53,3             | 1,14             |
| 58                                   | 45,2                       | 54,8             | 1,21             |
| 68                                   | 42,2                       | 57,8             | 1,37             |
| 77                                   | 42,7                       | 57,3             | 1,34             |
| 85                                   | 42,7                       | 57,3             | 1,34             |

(Los porcentajes que figuran en la Tabla se refieren a productos oxigenados, sin tener en cuenta el naftaleno y la tetralina que se forman en el curso de la isomerización).

Fraccionamiento: La mezcla de reacción obtenida al cabo de las 85 horas de isomerización se somete a destilación fraccionada a presión reducida. Se recoge una fracción de 63 g (p.eb. 160-175°C/60 mm Hg) con una composición predominante en productos oxigenados que se cromatografía a través de una columna con 1 Kg de alúmina neutra\*. Se recogen fracciones de 200 ml, siguiéndose el curso de la misma por c.g.l.

| <u>Fracción</u> | <u>Eluyente</u> | <u>Composición</u>                      |
|-----------------|-----------------|-----------------------------------------|
| 1-2             | Ep              | { Decalina,<br>tetralina y<br>naftaleno |
| 3-4             | Be              |                                         |
| 5-6             | Be-Ee (9:1)     |                                         |
| 7-12            | Be-Ee (1:1)     | { ..... 2-decalonas                     |
| 13-16           | Ee              |                                         |
| 17-20           | Ee-Ae (1:1)     | { ..... 2-decaloles                     |
| 21-25           | Ae              |                                         |

En las fracciones eluidas con benceno:éter (1:1) y éter puro se recogen las 2-decalonas. De ellas, las primeras son más ricas en isómero trans, haciéndose progresivamente más ricas en cis-2-decalona a medida que aumenta el número de fracciones recogidas. Se obtienen 13 g de una mezcla de cis y trans-2-decalonas conteniendo aproximadamente un 75% de cetona trans.

Con la mezcla éter:acetato de etilo (1:1) y acetato de etilo puro se eluyen los 2-decaloles isómeros. En primer lugar lo hacen los isómeros cis, reuniéndose 8,5 g con un 65% de riqueza en dichos isómeros. A continuación lo hacen los isómeros trans, reuniéndose 15,4 g de una mezcla conteniendo un 70% de tales componentes.

\* Ferosa, grado de actividad I (según Brockmann).

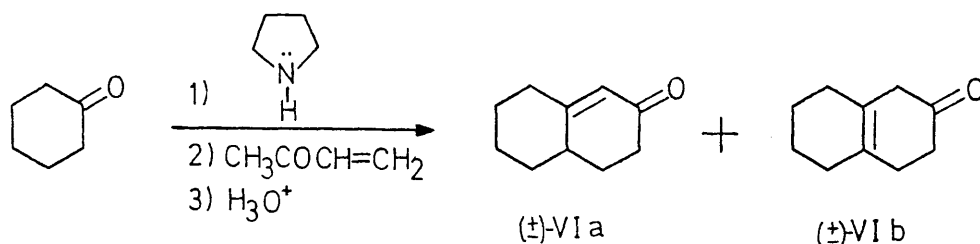
La composición de las diferentes fracciones eluidas así como la asignación de estructuras a los diferentes compuestos de las mezclas se lleva a cabo por comparación con los tiempos de retención de sustancias patrones, tales como decalinas, tetralina, naftaleno y trans-2-decalona (obtenida por vía independiente según el método B). En el caso de los 2-decaloles, se recurre a ensayos de oxidación y análisis de las 2-decalonas resultantes.

Oxidación de los 2-decaloles: Los 15,4 g de mezcla de 2-decaloles con un 70% de isómeros trans, obtenida en el fraccionamiento anterior, disueltos en 250 ml de ácido acético glacial, se tratan con una disolución de 15 g de  $\text{CrO}_3$  en 50 ml de ácido acético y 50 ml de agua. La adición se efectúa lentamente procurando que la temperatura no exceda de  $15^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se deja estar a temperatura ambiente durante 18 horas, al cabo de las cuales se diluye con agua y se extrae con éter de petróleo. Los extractos orgánicos se lavan con agua hasta pH neutro y se secan con sulfato magnésico anhidro. Después de evaporar el disolvente a vacío se obtienen 14 g de producto, líquido débilmente coloreado. Su espectro I.R. presenta banda intensa a  $1710\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ) y total ausencia de bandas correspondientes a la presencia de grupos hidroxilo.

Esta fracción, unida a la obtenida en la cromatografía con un 75% de isómero trans (13 g), se destila a presión reducida, obteniéndose 24 g de la mezcla de cetonas conteniendo aproximadamente un 75% de trans-2-decalona (p.eb.  $141-3^\circ\text{C}/40\text{ mm Hg}$ ). No es posible obtener una mezcla más rica en dicho isómero por destilación fraccionada, dada la proximidad de sus puntos de ebullición.

Método B: Por anelación tipo Robinson y reducción.

a)  $(\pm)$ -4,4a,5,6,7,8-hexahidro-2(3H)-naftalenona ( $\Delta^{1,9}$ -2-octalona) (VI).



102 g (1 mol) de ciclohexanona, 300 ml de benceno y 142 g (2 moles) de pirrolidina se calientan a reflujo durante 10 horas. Se obtienen 156 g de enamina bruta, 1-pirrolidino-ciclohexeno, en forma de líquido viscoso rojizo.

El producto bruto anterior disuelto en 400 ml de benceno y 70 g (1 mol) de metilvinilcetona, se calientan a reflujo durante 10 horas. La hidrólisis posterior se efectúa con 40 g de acetato sódico disueltos en 80 ml de ácido acético y 100 ml de agua.

Por destilación del producto bruto resultante, se obtienen 114 g de una mezcla de 2-octalonas como puede comprobarse por sus espectros I.R. y análisis por c.g.l. ( $\Delta^{1,9}$ :  $\Delta^{9,10}$ : 78:22). p. eb.  $65-66^\circ\text{C}/0,05$  mm Hg. Rendimiento: 76%.

Espectro U.V. (Etanol)  $\lambda_{\text{máx}} = 239$  nm;  $\epsilon = 9.400$

Espectro I.R. (líquido)  $\nu_{\text{máx}} = 3020$  ( $=\text{C}-\text{H}$ ); 1710 ( $\text{C}=\text{O}$  aislado); 1670 ( $\text{C}=\text{O}$   $\alpha,\beta$ -no saturado); 1620 ( $\text{C}=\text{C}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,8 - 2,9 (13 H, m,  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$ ); 5,7 (1H, s, H etilénico).

a<sub>1</sub>) Isomerización de  $\Delta^{9,10}$  - a  $\Delta^{1,9}$ -2-octalona.

En un matraz de 250 ml, provisto de refrigerante de reflujo, se disuelven 12,5 g de 2-octalona (mezcla de isómeros  $\Delta^{1,9}$  y  $\Delta^{9,10}$  antes referida) en 100 ml de etanol. Se añaden 5 gotas de HCl concentrado y se calienta a reflujo. El curso de la reacción se sigue por c.g.l., analizando muestras a diferentes tiempos, en las condiciones que se detallan más adelante.

Después de eliminar el disolvente a presión reducida se recuperan 12,5 g de producto (p. eb. 153-5°C/30 mm Hg).

b) Reducción con Li/NH<sub>3</sub> líquido.

70,5 g (0,47 moles) de la mezcla bruta de enonas, sin isomerizar, disueltos en 500 ml de éter se reducen con litio en 1,7 l de amoníaco. El tiempo de reacción es de dos horas. Se emplean 50 g de cloruro amónico para descomponer la mezcla de reacción.

Por destilación fraccionada, a vacío, del producto bruto obtenido se recogen 39 g de trans-2-decalona, exenta de isómero cis, como puede verse por c.g.l., p. eb. 127-8°C/28 mm Hg; 136-8°C/43 mm Hg. Rendimiento: 55% (sobre la mezcla bruta inicial); 71% (sobre el contenido en  $\Delta^{1,9}$ -2-octalona).

Espectro I.R. (líquido)  $\nu_{\text{máx}}$  = 2920; 2840; 1705 (C=O); 1440; 1215; 1100 cm<sup>-1</sup>.

Espectro R.M.N. (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  0,8 - 2,6 (m, -CH<sub>2</sub>- y -CH-).

Análisis de las mezclas por c.g.l.

Se han utilizado columnas de 1 m de longitud y 1/4 de pulgada de sección, rellenas de BDS al 10% sobre chromosorb W-AW (60-80), empleando nitrógeno como gas portador con un

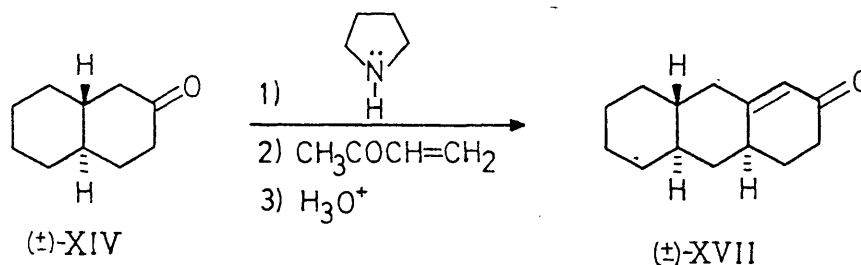
caudal de 45 ml/min. Temperatura de columna: 150°C; temperatura del detector: 250°C; temperatura de la cámara de inyección: 280°C.

En estas condiciones se resuelven perfectamente nuestras mezclas.

## 2.1.2.- (±)-TRANS-SIN-TRANS-PERHIDROANTRACEN-2-ONA (XVI)

### 2.1.2.1. (±)-4,4α,5,6,7,8,8α,9,10,10α-decahidro-2(3H)-antracenona (XVII).

#### Método A (Vía enamina).



a) Reacción en dioxano: 18,5 g (0,12 moles) de trans-2-decalona y 20 ml (0,24 moles) de pirrolidina en 150 ml de benceno se refluyen durante 8 horas.

Se obtienen 26 g de enamina bruta, líquido rojizo viscoso, que se disuelven en 130 ml de dioxano y se tratan con 10,5 ml (0,12 moles) de metilvinilcetona. El tiempo de reacción es de 45 horas a temperatura ambiente, calentando finalmente a 50°C durante 30 minutos.

La hidrólisis se efectúa en medio ácido de HCl 4N calentando a reflujo durante dos horas.

Por el procedimiento habitual se aislan 20 g de producto bruto, líquido viscoso pardo-rojizo, que disuelto en éter de



petróleo se cromatografía en una columna con 660 g de alúmina. Se recogen fracciones de 100 ml siguiéndose su composición por c.c.f. y/o c.g.l. en columnas BDS al 10% y a 195°C, obteniéndose los resultados siguientes:

| <u>Fracción</u> | <u>Eluyente</u> | <u>Residuo</u>    | <u>Componente mayoritario</u> |
|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------------------|
| 1-4             | Ep              |                   |                               |
| 5-10            | Ep:Be(4:1)      | ... 6,5 g...      | trans-2-decalona              |
| 11-12           | " (7:3)         | } ... 11,5 g ...  | Enona XVII                    |
| 13-14           | " (3:2)         |                   |                               |
| 15-16           | " (1:1)         |                   |                               |
| 17-18           | " (2:3)         |                   |                               |
| 19-20           | " (3:7)         |                   |                               |
| 21-22           | " (1:4)         |                   |                               |
| 23-34           | Be              |                   |                               |
| 35-36           | Be:Ee(9:1)      |                   |                               |
| 37-38           | " (4:1)         |                   |                               |
| 39-40           | " (7:3)         | } .... 0,65 g ... | β-hidroxiketona XIX           |
| 41-44           | Ee              |                   |                               |
| 45-46           | Ee:Ae(1:1)      |                   |                               |
| 47-50           | Ae              | despreciable      |                               |

Las fracciones 5-10 están constuidas por trans-2-decalona sin reaccionar.

Las fracciones 11-34 reunidas dan un aceite amarillo pálido que solidifica espontáneamente. Por recristalización de éter de petróleo se obtienen 8,7 g de XVII, sólido blanco cristalino de p.f. 72-3°C (Rendimiento 35%) con las siguientes características:

Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{20}$ : C-82,30; H-9,86

Encontrado : C-82,52; H-9,99

Espectro de masas (m/e): 204 (M,72), 176 (100), 162 (23),  
134 (14), 95 (18), 94 (26), 91 (19),  
79 (17), 41 (20).

Espectro U.V. (Etanol)  $\lambda_{\text{máx}} = 239 \text{ nm}$ ;  $\epsilon = 17.000$ .

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}} = 3020$  (=C-H); 2920; 1840; 1670  
(C=O  $\alpha, \beta$ -insaturado); 1620 (C=C); 1250; 905;  
890  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,8-2,7 (19H, m,  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$ );  
5,62 (1H, s, H etilénico).

Finalmente, las fracciones 39-44 dejaron como residuo XIX, sólido blanco, que recristalizado de acetato de etilo funde a  $195-8^\circ\text{C}$ , con las siguientes características:

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$ : C-75,67; H-9,91

Encontrado C-76,06; H-10,05

Espectro de masas (m/e): 222 (M, 70), 204 (M-18, 25) 165 (M-57, 95), 152 (M-70, 100), 147 (28), 109 (16), 95 (25), 81 (29), 79 (21), 67 (26), 55 (29), 41 (23).

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}} = 3360$  (O-H); 2920; 2845; 1705 (C=O); 965 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,8-2,4 (21H, m,  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$ );  
4,3 (1H, s, OH). Esta última señal desaparece en presencia de  $\text{F}_3\text{C}-\text{COOH}$ .

Deshidratación a la enona XVII: Por tratamiento de una disolución metánolica del compuesto XIX con una disolución acuosa de KOH al 45%, a reflujo durante 3 horas, se obtiene la enona XVII, anteriormente descrita, con rendimiento cuantitativo.

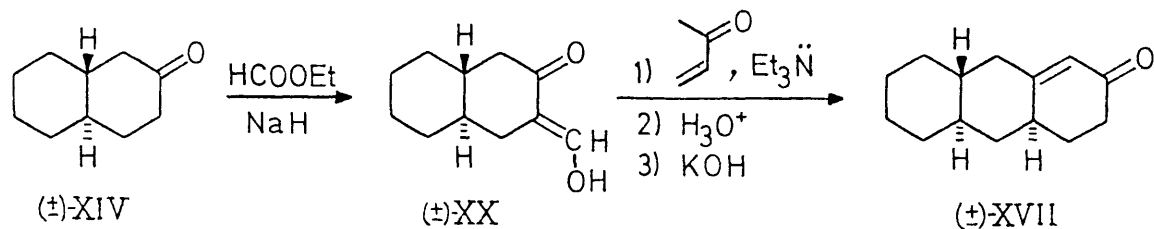
b) Reacción en benceno: 23 g (0,15 moles) de trans-2-decalona y 25 ml (0,30 moles) de pirrolidina en 150 ml de benceno se refluyen durante 10 horas.

Los 32 g de enamina bruta obtenidos, disueltos en 250 ml de benceno, se tratan con 13,1 ml (0,15 moles) de metilvinilcetona y se calientan a reflujo durante 10 horas. Para la hidró-

lisis se emplean 25 g de acetato sódico disueltos en 100 ml de disolución acuosa de ácido acético al 50%.

Después de cromatografiar en columna en condiciones análogas a las anteriores y recristalización del producto obtenido, se obtienen 12,4 g de enona XVII. Rendimiento: 27%.

Método B (Vía hidroximetilen-derivado).



a) (±)-Trans-3-(hidroximetilen)-perhidronaftalen-2-ona  
(XX).

A una suspensión de 8 g de NaH (Fluka, 50-60%) en 60 ml de benceno, agitada y enfriada exteriormente con un baño de hielo, se añaden 17,6 ml (0,22 moles) de formiato de etilo recientemente destilado y se deja la mezcla agitando, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 15 minutos. A la disolución resultante se añaden 11 g (0,07 moles) de trans-2-decalona disueltos en 50 ml de benceno.

La reacción comienza rápidamente con precipitación del enolato sódico, aumentando progresivamente el espesamiento de la masa de reacción, que dificulta la agitación hasta llegar a pararla. Se deja en reposo durante 2 días, pasados los cuales se descompone el exceso de hidruro con una mezcla de 45 ml de éter y 15 ml de metanol.

La masa de reacción se disgrega en un litro de agua fría. Se separan las capas acuosa y bencénica y se extrae esta varias veces con solución acuosa de KOH al 2%. Las fases acuosas,

después de una extracción con éter para eliminar posibles materias neutras, se acidulan con HCl diluido y se extraen con éter. Después de lavar con agua (hasta pH neutro) los extractos orgánicos, secar con sulfato magnésico anhidro y eliminar el disolvente, se obtienen 13,1 g de un líquido rojizo que da positiva la prueba de enoles con disolución alcohólica de  $\text{FeCl}_3$  (coloración púrpura intensa).

El producto bruto se emplea para la reacción posterior sin más purificación, dado que su análisis por c.g.l.\* indica pureza suficiente.

Espectro I.R. (Líquido)  $\nu_{\text{máx}} = 3300-2500$  (O-H asociado intramolecularmente); 2900; 2840; 1635 ( $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$ ); 1580 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1440; 1170; 880 (ancha)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,7-2,4 (14H, m,  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$ ); 7,4 (1H, s, H etilénico); 8,7 (1H, s, OH).

#### b) Reacción con metilvinilcetona. Ciclación y deshidratación.

En un matraz de 500 ml y tres bocas, provisto de agitación magnética, se disuelven 13 g (73 mmoles) del derivado hidroximetilénico anterior en 350 ml de metanol y se añaden 20,4 ml (140 mmoles) de trietilamina. Se pone el sistema de reacción bajo nitrógeno y se añaden, poco a poco, 6,2 ml (76 mmoles) de metilvinilcetona disueltos en 20 ml de metanol. Una vez concluida la adición del reactivo se detiene la agitación y se deja en reposo y a temperatura ambiente, siempre bajo nitrógeno, durante 53 horas. La masa de reacción inicialmente amarilla se vuelve finalmente rojiza. Se acidula la disolución con ácido acético al 10%.

---

\* Columnas de U.C.C. W 982 al 10% sobre Chromosorb W 60/80 de 2 m de longitud y 1/8 de pulgada de sección, a una temperatura de  $160^\circ\text{C}$  y un caudal de nitrógeno de 45 ml/min.

A la disolución anterior se le añade, bajo atmósfera de nitrógeno, otra de 40 g de KOH en 50 ml de agua. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de eliminar la mayor parte del disolvente a vacío y del tratamiento habitual de la masa de reacción resultante, se obtienen 11,4 g de producto bruto como un líquido pardo viscoso, que cristaliza en parte dejándolo estar unas horas a temperatura ambiente.

El producto bruto disuelto en éter de petróleo se cromatografía a través de una columna con 320 g de alúmina, recogiendo fracciones de 100 ml, que analizadas según se describe para la reacción del método A, arrojan los siguientes resultados:

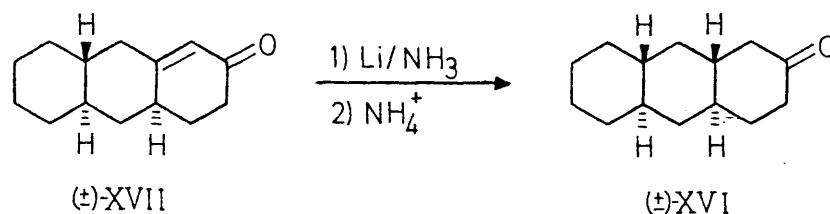
| <u>Fracción</u> | <u>Eluyente</u> | <u>Residuo</u>   | <u>Componente mayoritario</u> |
|-----------------|-----------------|------------------|-------------------------------|
| 1,3             | Ep              | ... 3,5 g        |                               |
| 4,6             | Ep:Be (9:1)     | ... 3,5 g        | ... <u>trans</u> -2-decalona  |
| 7,8             | " (7:3)         |                  |                               |
| 9               | " (3:2)         |                  |                               |
| 10,11           | " (1:1)         | ... 6,2 g        | ... Enona XVII                |
| 12              | " (2:3)         |                  |                               |
| 13              | " (3:7)         |                  |                               |
| 14              | " (1:4)         |                  |                               |
| 15-20           | Be              |                  |                               |
| 21-22           | Be:Ee (9:1)     |                  |                               |
| 23-24           | Be:Ee (4:1)     | ... 0,32 g       | ... Dienona XXII              |
| 25-26           | " (7:3)         |                  |                               |
| 27              | " (3:2)         |                  |                               |
| 28-29           | " (1:1)         |                  |                               |
| 30-34           | Ee              | ... despreciable |                               |
| 35-36           | Ee:Ae (1:1)     |                  |                               |
| 37-40           | Ae              |                  |                               |

De las fracciones 4-8 se recuperan 3,5 g de trans-2-decalona.

Por recristalización de éter de petróleo del residuo combinado de las fracciones 10-20 se obtienen 4,6 g de enona XVII pura. Rendimiento: 30,7%.

El residuo de las fracciones 23-26 corresponde a un sólido amarillento, que recristalizado de acetona dió p.f. 165-7°C, correspondiente a la dienona tetracíclica XXII. Sus características analíticas y espectroscópicas se indican más adelante (Apartado 3.2).

2.1.2.2. Reducción de la enona XVII con  $\text{LiNH}_3$  líquido.



11 g (54 mmoles) de enona XVII disueltos en 150 ml de éter y 100 ml de dioxano se reducen con la cantidad apropiada de litio en 300 ml de amoníaco. Tras la adición, muy lenta, del litio (aproximadamente unas 3 horas) se continúa la agitación durante una hora y luego se descompone la mezcla de reacción con 15 g de cloruro amónico.

Se obtienen 10,5 g de un aceite pardo viscoso que cristaliza espontáneamente. Disuelto en éter de petróleo se cromatografía a través de una columna con 350 g de alúmina, recogiendo fracciones de 100 ml, siguiendo la composición de las mismas por c.c.f. y/o c.g.l.\*

---

\* Columna de BDS al 10%, 1 m de longitud y a 195°C.

| <u>Fracción</u> | <u>Eluyente</u>   | <u>Residuo</u> | <u>Componente principal</u> |
|-----------------|-------------------|----------------|-----------------------------|
| 1-2             | Ep                |                |                             |
| 3-4             | Ep:Be (4:1)       |                |                             |
| 5-20            | Ep:Be (1:1) ..... | 6,7 g ....     | Cetona saturada XVI         |
| 21-24           | Be                |                |                             |
| 25-26           | Be:Ee (9:1) ..... | 2,5 g .....    | Enona XVII                  |
| 27-30           | Be:Ee (4:1)       |                |                             |
| 31-32           | Be:Ee (1:1)       |                |                             |
| 33-34           | Ee                |                |                             |
| 35-36           | Ee:Ae (1:1)       |                |                             |
| 37-40           | Ae                |                |                             |

El residuo combinado de las fracciones 5-20 corresponde a 6,7 g de la cetona saturada XVI, sólido blanco cristalino. Rendimiento: 60%. Una muestra recrystalizada de éter de petróleo (0°C) dió p.f. 79-80°C, con las siguientes características:

Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{22}O$  : C-81,49; H-10,74

Encontrado : C-81,69; H-10,46

Espectro de masas (m/e): 206 (M,100), 163 (18), 162 (96), 149 (22), 135 (19), 133 (20), 121 (20), 110 (50), 95 (31), 81 (25), 67 (28), 55 (23), 41 (28).

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  = 2920; 2840; 1705 (C=O); 1450  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,6-2,5. (m,  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$ ).

#### 2,4-dinitrofenilhidrazona.

Procedimiento general: Se disuelven 50 ml de 2,4-dinitrofenilhidrazina en 5 ml de metanol. Se añaden cuidadosamente 3 gotas de HCl concentrado y si es necesario, para completar la disolución, se calienta a reflujo el tiempo necesario. Por otra parte se disuelven 0,5 mmoles de cetona en 2 ml de metanol, vertiendo sobre esta, finalmente la anterior solución. Las hidrazonas precipitan rápidamente en nuestros casos, dada su elevada insolubilidad en dicho disolvente en caliente. El sólido coloreado se re

cristaliza del disolvente que se indica para cada caso.

La 2,4-dinitrofenilhidrazona de la cetona XVI recristaliza de acetato de etilo-etanol en agujas amarillas de p.f. 230-1°C.

Análisis: Calculado para  $C_{20}H_{26}N_4O_4$ : C-62,15; H-6,78;  
N-14,49.

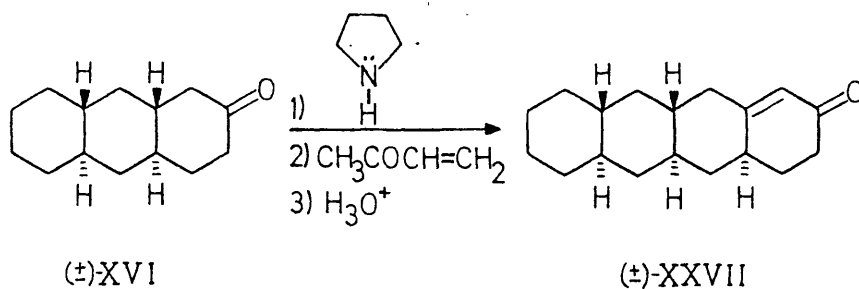
Encontrado : C-61,92; H-6,78;  
N-14,69.

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\max}$  = 3315 (N-H); 2920; 2850; 1615  
(C=N); 1585( $NO_2$ ); 1515; 1420; 1330 ( $NO_2$ ); 1305;  
1065; 920; 840; 745; 700  $cm^{-1}$ .

El residuo de las fracciones 21-30 de la cromatografía corresponde a 2,5 g de la enona XVII sin reaccionar.

### 2.1.3. (±)-TRANS-SIN-TRANS-SIN-TRANS-PERHIDRONAFTACEN-2-ONA (I)

#### 2.1.3.1. (±)-4,4aα,5,5aα,6,6aα,7,8,9,10,10aβ,11,11aβ,12-tetradecahidro-2(3H)-naftalenona (XXVII).



A partir de 12 g (58 mmoles) de la cetona tricíclica XVI y 10 ml (116 mmoles) de pirrolidina en 70 ml de benceno a reflujo durante 20 horas se obtienen 15,2 g de enamina bruta, sólido amarillo pálido.



La enamina anterior disuelta en 150 ml de dioxano (calentando ligeramente para disolverla) se trata con 5,2 ml (60 mmoles) de metilvinilcetona. La solución amarilla clara se deja estar a temperatura ambiente durante 16 horas, al cabo de las cuales aparece en el seno de la reacción una masa blanca cristalina. Se calienta después a 60°C durante 6 horas. El sólido anterior prácticamente se disuelve al cabo de este tiempo.

Se efectúa la hidrólisis en medio ácido de HCl 4N, a reflujo durante una hora.

Se obtienen 13,5 g de producto bruto, sólido débilmente coloreado, que suspendido en éter de petróleo-benceno (9:1) se cromatografía a través de 430 g de alúmina. Se recogen fracciones de 200 ml y se sigue su composición por c.c.f. y espectros I.R. de fracciones elegidas convenientemente.

| <u>Fracción</u> | <u>Eluyente</u> | <u>Residuo</u> | <u>Componente principal</u> |
|-----------------|-----------------|----------------|-----------------------------|
| 1-3             | Ep:Be (9:1)     |                |                             |
| 4               | " (7:3)         |                |                             |
| 5-7             | " (1:1)         | 2,3 g          | Cetona saturada XVI         |
| 8               | " (1:4)         |                |                             |
| 9-15            | " (1:4)         |                |                             |
| 16-17           | Be              |                |                             |
| 18              | Be:Ee (9:1)     | 7,6 g          | Enona tetracíclica XXVII    |
| 19              | " (4:1)         |                |                             |
| 20-22           | " (1:1)         |                |                             |
| 23              | " (1:4)         |                |                             |
| 24-25           | Ee              |                |                             |
| 26-27           | Ee:Ae (1:1)     | 1,1 g          | $\beta$ -hidroxicetona XXVI |
| 28-30           | Ae              |                |                             |

El residuo de las fracciones 4-8 corresponde a 2,3 g de cetona saturada tricíclica de partida.

El residuo de las fracciones 9-22 corresponde a 7,6 g de la enona tetracíclica XXVII, sólido blanco cristalino. Recris-

talizado de metanol se obtienen 6,1 g de producto puro de p.f. 149-50°C, (rendimiento: 40%), con las siguientes características:

Análisis: Calculado para  $C_{18}H_{26}O$  : C-83,66; H-10,14  
Encontrado : C-83,37; H-10,27

Espectro de masas (m/e) : 258 (M, 100), 230 (94), 216 (17),  
200 (20), 186 (23), 185 (25), 135 (14),  
94 (22), 91 (22), 79 (20), 77 (18),  
67 (19), 55 (15), 41 (23).

Espectro U.V. (Cloroformo)  $\lambda_{\text{máx}}$  = 244 nm;  $\epsilon$  = 13.330

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3010 (=C-H); 2910; 2840; 1660  
(O=C-C=C); 1610 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  0,7-2,6 (25H, m,  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$ );  
5,85 (1H, s, H etilénico).

2,4-dinitrofenilhidrazona: recrystaliza de cloroformo-acetato de etilo en agujas de color naranja de p.f. 267-8°C (descompone).

Análisis: Calculado para  $C_{24}H_{30}N_4O_4$  : C-65,73; H-6,89; N-12,77  
Encontrado : C-65,49; H-7,07; N-13,02

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3305 (N-H); 3110; 2920; 2850, 1615  
(C=N); 1590 ( $\text{NO}_2$ ); 1515; 1500; 1420; 1335  
( $\text{NO}_2$ ); 1305; 1135; 1080; 920; 840; 745  $\text{cm}^{-1}$ .

El residuo de las fracciones 26-30 corresponde a 1,1 g de producto, sólido blanco, que recrystaliza de acetato de etilo en agujas. P.f. 200-1°C. Los datos analíticos que se indican a continuación, así como el ensayo de su deshidratación a la enona XXVII confirman la estructura de  $\beta$ -hidroxicetona tetracíclica XXVI.

Análisis: Calculado para  $C_{18}H_{28}O_2$  : C-78,21; H-10,21.

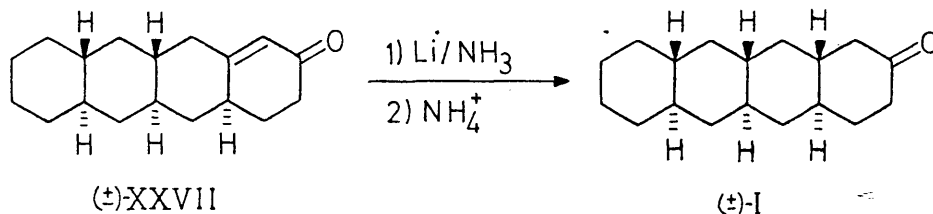
Encontrado : C-77,99; H-10,36.

Espectro de masas (m/e): 276 (M,82), 256 (M-18,36), 219 (100), 206 (89).

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3350 (O-H); 2900; 2835; 1705 (C=O); 1435; 960 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

Deshidratación a la enona XXVII: Por tratamiento de una disolución metanólica del compuesto XXVI con una disolución acuosa de KOH al 45% a reflujo durante 3 horas, se obtiene la enona XXVII anterior. La transformación es virtualmente cuantitativa.

2.1.3.2. Reducción de la enona XXVII con  $\text{Li}/\text{NH}_3$  líquido.



2,6 g (12,7 mmoles) de enona XXVII disueltos en 75 ml de éter y 75 ml de dioxano se reducen con la cantidad apropiada de litio en 200 ml de amoníaco. Finalizada la adición de litio se deja estar 7 horas antes de añadir 4,5 g de cloruro amónico para descomponer la masa de reacción.

Después del tratamiento habitual (las extracciones en este caso se efectúan con cloroformo) se obtienen 2,32 g de producto bruto, sólido blanco. Su espectro I.R. no presenta bandas de absorción de enona conjugada, aunque sí una muy débil a  $3400 \text{ cm}^{-1}$  aproximadamente.

Por recristalización de acetona se obtienen 2,0 de I, sólido blanco cristalino de p.f.  $174-6^\circ\text{C}$ , (rendimiento: 76,5%),

con las siguientes características:

Análisis: Calculado para  $C_{18}H_{28}O$  : C-83,00; H-10,76.

Encontrado : C-83,04; H-10,44.

Espectro de masas (m/e): 260 (M, 100), 217 (22), 216 (97),  
175 (14), 110 (52), 95 (25), 81 (26),  
79 (21), 67 (31), 55 (24), 41 (31).

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  = 2920; 2890; 2850; 1710 (C=O);  
1440; 940; 930  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  0,7-2,6 (m,  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$ ).

2,4-dinitrofenilhidrazona: recristaliza de benceno-acetato de etilo en agujas amarillas de p.f. 281-2°C (descompone).

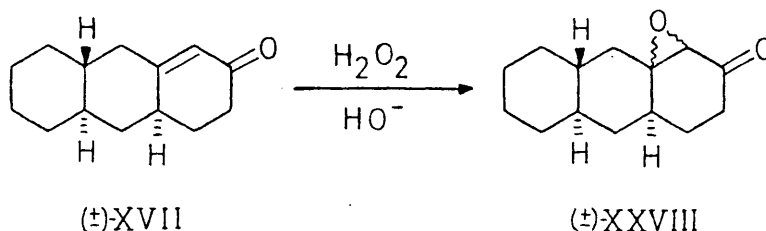
Análisis: Calculado para  $C_{24}H_{32}N_4O_4$  : C-65,43; H-7,32; N-12,71.

Encontrado : C-65,32; H-7,16; N-12,59.

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3310 (N-H); 2900; 2850; 1620 (C=N);  
1590 ( $\text{NO}_2$ ); 1520; 1500; 1420; 1330 ( $\text{NO}_2$ );  
1305; 1065; 920; 840; 745; 700  $\text{cm}^{-1}$ .

## 2.2. ( $\pm$ )-TRANS-SIN-TRANS-PERHIDROANTRACEN-1-ONA (II).

### 2.2.1. ( $\pm$ )-(1 $\xi$ , 9a $\xi$ )-epoxi-3,4,4a $\alpha$ ,5,6,7,8,8a $\beta$ ,9,9a $\xi$ ,10,10a $\alpha$ -dodecahidro-2(1H)-antracenona (XXVIII).



A 7 g (34 mmoles) de enona XVII disueltos en 200 ml de

metanol, en un matraz de 500 ml provisto de agitación magnética, se añade hidróxido sódico 1M hasta llevar la disolución a pH 10-11. Se agita la disolución resultante, a temperatura ambiente, durante 2 horas. Al cabo de este tiempo se enfria la masa de reacción a 0°C y se añaden, poco a poco y con agitación continua, 14,8 ml (156mmoles) de agua oxigenada del 30% (110 volúmenes). Se añade, a continuación, más hidróxido sódico 1M hasta restablecer el pH inicial.

Se continúa la agitación durante 90 minutos, manteniendo la mezcla de reacción a una temperatura de 12-15°C. Finalmente se diluye con agua y se extrae varias veces con éter. Se lavan los extractos etéreos con agua y disolución saturada de cloruro sódico, varias veces. Después de secar dichos extractos con sulfato sódico anhidro y eliminar el disolvente a vacío, se obtienen 7,6 g de un sólido blanco, con un intervalo de fusión 78-92°C. Su c.c.f. (benceno) muestra la presencia, junto a una mancha muy débil de enona inicial, de otras dos muy próximas de mayor Rf, correspondientes a los epóxidos diastereómeros. De estos, el de mayor Rf es el más abundante.

Por repetidas cristalizaciones de éter de petróleo se obtiene una muestra analítica del estereoisómero más abundante, de p.f. 94,5-6°C, con las siguientes características:

Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{20}O_2$  : C-76,32; H-9,15.

Encontrado : C-76,24; H-9,27.

Espectro de masas (m/e): 220 (M, 42), 173 (24), 165 (26), 148 (23), 147 (28), 121 (100), 105 (26), 97 (19), 96 (49), 95 (33), 93 (29), 91 (37), 81 (46), 79 (43), 67 (62), 55 (33), 43 (21), 41 (63), 39 (29).

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  = 2920; 2840; 1710 (C=O); 1445; 860; 840; 780; 705  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,9-2,4 (19H, m,  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$ ); 2,87 (1H, s,  $-\text{C}-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ )

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{C}=\text{O} \end{array}$$

10. *Journal of the American Medical Association*, 1997; 278: 1039-1044.

-2 (3H)-antracenona (XXXI).



Se deja estar 30 minutos más a la misma temperatura, pasados los cuales se diluye la masa de reacción con agua (130 ml) y se enfria a 0°C. Se separa el sólido por filtración, se lava varias veces con agua y se recrystaliza de acetona, obteniéndose 3,32 g de XXXI, sólido blanco de p.f. 165-7°C. Rendimiento, respecto a la enona XVII de partida, : 44%.

Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{20}O_2$  : C-76,32; H-9,15.

**Encontrado** : C-76,25; H-9,35.

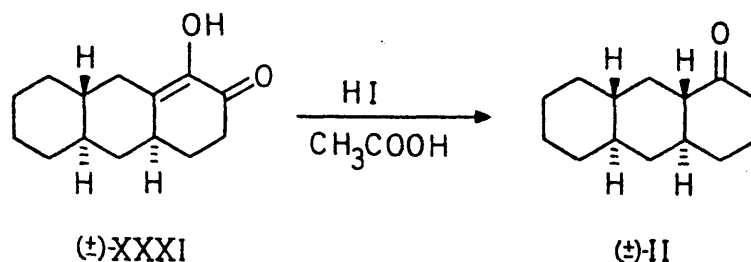
Espectro de masas (m/e) : 220 (M, 100), 202 (11), 178 (16),  
126 (19), 125 (25), 124 (18), 112 (37),  
96 (16), 95 (18), 67 (14), 55 (10),  
41 (14).

Espectro U.V. (Etanol)  $\lambda_{\text{máx}} = 276 \text{ nm}$ ;  $\epsilon = 14.730$

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}} = 3400$  (O-H, aguda); 2910; 2850;  
1655; (O=C-C=C); 1630 (C=C); 1380; 1200;  
1170; 1140; 980; 935; 855  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  0,7-3,2 (19H, m,  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$ );  
6,05 (1H, s, OH enólico). Esta última se-  
ñal desaparece en presencia de  $\text{F}_3\text{C}-\text{COOH}$ .

### 2.2.3. (±)-Trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ona (II).



En un matraz de 250 ml y tres bocas, provisto de agitación magnética, embudo de adición, refrigerante de bolas y dispositivo para entrada y salida de gases, se colocan 3 g (13,6 mmoles) del cetoenol XXXI anterior disueltos en 70 ml de ácido acético glacial. A través del embudo se añaden, bajo atmósfera de nitrógeno, 12,5 ml de ácido yodhídrico del 57%, y se calienta a reflujo durante 3 horas. A lo largo del proceso la mezcla de reacción, inicialmente incolora, se va enrojeciendo paulatinamente hasta hacerse muy oscura al final.

Una vez fría, se vierte rápidamente sobre una disolución de 50 g de NaOH y 12 g de  $\text{NaHSO}_3$  en 300 ml de agua. Aparece un

precipitado claro, y la suspensión se extrae varias veces con éter, Los extractos etéreos reunidos se lavan varias veces con agua, disolución diluida de bisulfito sódico, disolución de hidróxido sódico al 5%, agua y disolución saturada de cloruro sódico, secándose posteriormente sobre sulfato sódico anhidro. Después de eliminar el disolvente a vacío se obtienen 3 g de un sólido marrón que, disuelto en éter de petróleo, se cromatografía a través de una columna rellena de 120 g de alúmina, eluyendo con éter de petróleo y mezclas de este disolvente con cantidades crecientes de benceno, hasta benceno puro. Se recogen fracciones de 100 ml, siguiendo su composición por c.c.f. y/o c.g.l.\*

El residuo de la segunda fracción (Ep) son 0,12 g de un producto semisólido incoloro, cuyo espectro I.R. no muestra ninguna banda de función oxigenada.

El residuo de las restantes fracciones, eluidas en mezclas éter de petróleo/benceno y benceno puro, constituye 2,7 g de un sólido blanco, cuyo componente principal es la cetona saturada II, que recrystalizada de éter de petróleo da 2,5 g de producto cristalino puro por c.g.l., de p.f. 112-4°C. Rendimiento: 88%.

El rendimiento global de la síntesis es del 39% (sobre la enona conjugada XVII de partida).

Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{22}O$  : C-81,49; H-10,74

Encontrado : C-81,43; H-11,03

Espectro de masas (m/e): 206(M,48), 163(37), 145(19), 135(22), 131(15), 111(15), 110(100), 97(17), 95(17), 93(20), 81(24), 79(33), 67(34), 58(21), 55(19), 44(28), 43(43), 41(28), 39(19).

---

\* Columna de BDS al 10%, 1 m de longitud y 170°C.



Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}} = 2920; 2850; 1700(\text{C}=\text{O}); 1450 \text{ cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,7-2,4(m,  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$ ).

2,4-dinitrofenilhidrazona: recristaliza de acetona-etanol en agujas naranjas de p.f.  $220-1^\circ\text{C}$ .

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$  : C-62,15; H-6,78; N-14,49

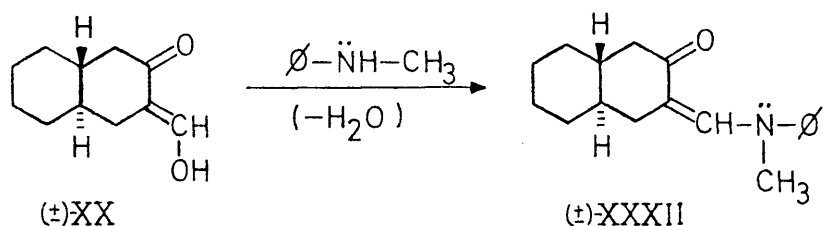
Encontrado : C-62,38; H-6,49; N-14,48

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}} = 3315(\text{N-H}); 2920; 2850; 1620(\text{C}=\text{N});$   
1595( $\text{NO}_2$ ); 1515; 1440; 1420; 1335( $\text{NO}_2$ ); 1310;  
1280; 1075; 920; 835; 750; 740; 690  $\text{cm}^{-1}$ .

## 2.3. ( $\pm$ )-TRANS-ANTI-TRANS-PERHIDROFENANTREN-2-ONA (III).

### 2.3.1. ( $\pm$ )-4,4 $\alpha$ ,4b $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-decahidro-2-(3H)-fenantrenona (XXXIII).

#### 2.3.1.1. ( $\pm$ )-Trans-3-(N-metil-anilinometilen)-perhidronaftalen-2-ona (XXXII).



En un matraz de 500 ml, provisto de separador de agua (Dean-Stark) y refrigerante de reflujo, se ponen 19,5 g (109 mmoles) del derivado hidroximetilénico XX (producto bruto obtenido según se indica en el apartado 2.1.2.1. B.a.) disueltos en 200 ml de benceno y 17 ml (151 mmoles) de N-metilanilina destilada recientemente. La mezcla se mantiene a reflujo du-

rante 11 horas, después de las cuales se elimina el disolvente y el exceso de amina a vacío. El aceite rojizo residual, muy viscoso, solidifica después de algunas horas, obteniéndose 29 g de un sólido amarillo-naranja que recrystaliza de ciclohexano en agujas amarillas de p.f. 85,5-7°C. Se recogen, después de recrystalizado, 21,5 g. Rendimiento: 74%.

Análisis: Calculado para  $C_{18}H_{23}NO$  : C-80,25; H-8,60; N-5,20.

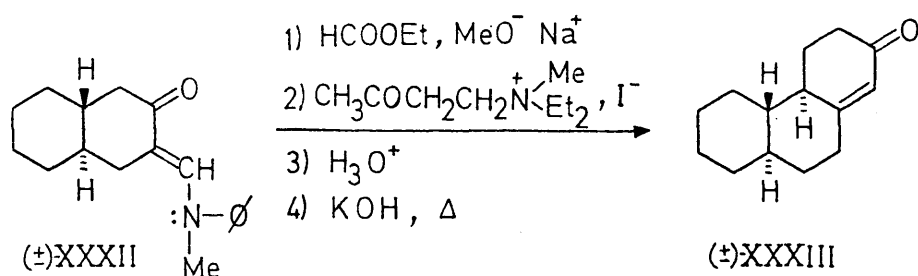
Encontrado : C-80,19; H-8,49; N-5,04.

Espectro de masas (m/e): 269(M,46), 255(15), 254(23), 253(100), 172(15), 146(21), 144(48), 120(13), 107(11), 106(23), 91(9), 77(15).

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3060; 2930; 2890; 2750; 1655 (C=O conjugado); 1600; 1550; 1490; 1250; 1130; 930; 910; 760; 695  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,6-2,7 (14H, m,  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$ ); 3,36 (3H, s,  $\text{CH}_3-\text{N}$ ); 7,18 (6H, m, H aromáticos y H etilénico).

2.3.1.2. Formilación del compuesto XXXII. Reacción del producto resultante con metoyoduro de 4-(N,N-dietilamino)-2-butanona. Ciclación y deshidratación a la enona XXXIII.



A una suspensión, agitada y enfriada exteriormente con baño de agua-hielo, de 3,8 g (70 mmoles) de metóxido sódico (preparado a partir de 1,6 g de sodio de la forma habitual) en 50 ml de benceno, se añaden, bajo atmósfera de nitrógeno, 6 ml (72 mmoles) de formiato de etilo disueltos en 40 ml de

benceno. Pasados 15 minutos, se añade, gota a gota, una disolución de 8 g (44 mmoles) de XXXII en 80 ml de benceno. Se continúa la agitación durante 2 horas y se deja estar en reposo durante toda la noche, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno.

La mezcla de reacción anterior se refrigera exteriormente con un baño de hielo y se trata con metoyoduro de dietilaminobutanona\*. Se agita durante 6 horas y luego se deja en reposo 48 horas más, al cabo de las cuales se acidula la masa de reacción con HCl diluido, procediéndose después de la forma habitual para el aislamiento del producto bruto. La extracción se efectúa con benceno-éter, obteniéndose un aceite rojizo viscoso.

El residuo anterior se disuelve en 100 ml de metanol. Se añade, lentamente y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de 20 g de KOH en 70 ml de agua y se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de eliminar la mayor parte del disolvente a vacío, la masa de reacción se trata de la forma habitual, aislándose 4 g de un líquido viscoso que se cromatografía a través de una columna con 150 g de alúmina desactivada, recogiendo fracciones de 100 ml, y siguiendo la composición de los eluidos por c.c.f. (Be:Ee::9:1)

---

\* La preparación de este metoyoduro se realizó según Wilds et al.(110). Una mezcla de 22 g (0,2 moles) de hidrocloreuro de dietilamina, 60 ml de acetona, 8,4 g (0,28 moles) de paraformaldehído y 40 ml de etanol, se refluje durante 20 horas. Se deja enfriar y se añaden 50 ml de agua y disolución de hidróxido potásico al 45% hasta pH básico. Se satura con carbonato potásico y se extrae varias veces con éter. Los extractos se lavan con disolución saturada de sal y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de eliminar el disolvente a vacío quedan 20 g de un líquido amarillo pálido, que por destilación dan 15,7 g de un líquido incoloro que oscurece con el tiempo. P.eb. 85-7°C/25 mm Hg.

| <u>Fracción</u> | <u>Eluyente</u> | <u>Residuo</u> | <u>Componente principal</u>   |
|-----------------|-----------------|----------------|-------------------------------|
| 1-3             | Ep              | ..... 2,0 g    | .... <u>trans</u> -2-decalona |
| 4-6             | Ep:Be(8:2)      |                |                               |
| 7-9             | " (7:3)         |                |                               |
| 10-15           | " (1:1)         | ..... 0,5 g    | .... Enona XXXIII             |
| 16-20           | Be              |                |                               |
| 21-23           | Be:Ee(4:1)      |                |                               |
| 24-26           | " (3:2)         |                |                               |
| 27-29           | " (2:3)         |                |                               |
| 30-31           | " (1:4)         |                |                               |
| 32-35           | Ee              |                |                               |

De las fracciones 1-6 se recogen 2 g de trans-2-decalona.

El residuo de las fracciones 7-15 corresponde a 0,5 g de la enona hidrofenantrénica XXXIII, sólido amarillento. Una parte de este material se cristaliza en nevera de éter de petróleo o de acetona, p.f. 70-2°C.

Espectro de masas (m/e): 204(M,100), 176(37), 162(40), 133(30), 110(67), 109(30), 95(30), 91(29), 79(29).

Espectro I.R. (CCl<sub>4</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3020(C-H); 2920; 2850; 1670(C=O); 1615(C=C); 1440; 1250; 1200; 1100; 870 cm<sup>-1</sup>.

Espectro R.M.N. (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  0,8-2,6(18H, m, -CH<sub>2</sub>- y -CH-); 5,7(1H, s, H etilénico).

Por último las fracciones 21-31 dejaron 0,7 g de un re-

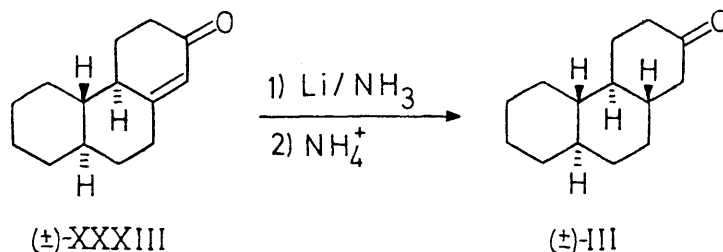
---

Espectro I.R. (Líquido)  $\nu_{\text{máx}}$  = 2980; 2800; 1710 (C=O); 1355; 1200 1160; 1070 cm<sup>-1</sup>.

5,06 g de la aminocetona y el mismo peso de yoduro de metilo, mezclados en frío y dejados estar una hora a temperatura ambiente conducen al metoyoduro, líquido viscoso que se lava dos veces con éter anhidro, y se utiliza a continuación sin ulterior purificación.

siduo sólido coloreado, cuya c.c.f. parece indicar la presencia de una mezcla compleja de varios productos. El espectro I.R. de este material presenta bandas asignables a una estructura de dienona conjugada. No se intentó su ulterior fraccionamiento.

### 2.3.2. Reducción de la enona XXXIII con Li/NH<sub>3</sub> líquido.



0,6 g (2,9 mmoles) de enona disueltos en 15 ml de dioxano y 35 ml de éter se reducen con litio en 50 ml de amoníaco. Finalizada la adición del metal se deja estar 4 horas y se añade 1,0 g de cloruro amónico.

Después del tratamiento habitual de la mezcla de reacción se obtienen 0,57 g de producto bruto, líquido aceitoso pardo, que disueltos en éter de petróleo se cromatografían a través de una columna rellena con 35 g de alúmina desactivada, recogiendo fracciones de 15 ml y siguiendo su composición por c.c.f. y/o c.g.l. (en columna de BDS al 10% de 1 m, a una temperatura de 190°C.

| <u>Fracción</u> | <u>Eluyente</u> | <u>Residuo</u> | <u>Componente principal</u> |
|-----------------|-----------------|----------------|-----------------------------|
| 1-3             | Ep              |                |                             |
| 4-10            | Ep:Be (4:1)     | ... 150 mg...  | Cetona saturada III         |
| 11-30           | " (3:2)         |                |                             |
| 31-36           | Be              | ... 60 mg...   | Enona XXXIII                |
| 37-43           | Be:Ee (1:1)     | ... 130 mg...  | Alcohol XXXIV               |
| 44-56           | Ee              |                |                             |

El residuo de las fracciones 7-30 corresponde a 150 mg de un aceite amarillento que no se consigue cristalizar. Se caracteriza como la cetona esperada III por sus espectros I.R. y de Masas, así como por el análisis de su 2,4-dinitrofenilhidrazona.

Espectro de masas (m/e): 206(M,90), 188(14), 177(18), 163(24), 162(100), 148(20), 135(34), 133(51), 121(21), 95(32), 81(30), 67(33), 55(23), 41(36).

Espectro I.R. (Líquido)  $\nu_{\text{máx}}$  = 2910; 2840; 1710(C=O); 1445; 1210; 1180  $\text{cm}^{-1}$ .

2,4-dinitrofenilhidrazona: recristaliza de acetona-etanol en agujas amarillas de p.f. 200-1°C.

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ : C-62,15; H-6,78; N-14,49.

Encontrado : C-62,17; H-6,78; N-14,79.

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3320(N-H); 2920; 2850; 1615(C=N); 1590 ( $\text{NO}_2$ ); 1515; 1500; 1330( $\text{NO}_2$ ); 1310; 1070; 920; 830; 745; 730  $\text{cm}^{-1}$ .

El residuo de las fracciones 31-36 corresponde a 60 mg de la enona XXXIII de partida.

Por último, las fracciones 37-56 dejaron como residuo 130 mg de un líquido viscoso algo coloreado, que tampoco se logra cristalizar, Por sus espectros I.R. y de Masas se caracteriza como uno de los alcoholes epímeros (o posiblemente su mezcla\*) procedente(s) de la reducción de la cetona III.

Espectro de masas (m/e): 208(M,4), 190(100), 175(23), 161(40), 148(60), 133(41), 121(25), 109(23), 95(44), 94(56), 81(32), 79(44), 67(43), 55(21), 41(40),

Espectro I.R. (Líquido)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3390(O-H); 2910; 2850; 1445; 1060; 1040  $\text{cm}^{-1}$ .

\* No se aprecia la posible resolución en dos componentes por c.c.f. (Be) ni por c.g.l. (en las condiciones anteriormente descritas).

Un ensayo de oxidación sobre una de las fracciones conteniendo dicho alcohol, verificada con  $\text{CrO}_3/\text{AcOH}$  a temperatura ambiente, condujo a un producto que se identificó como la cetona III por comparación en c.g.l. con una muestra auténtica.

### 2.3.3. Reacciones de etoxycarbonilación y formilación de la 2-decalona a través de su enolato de litio.

#### 2.3.3.1. Procedimiento general de obtención del enolato de litio y reacción con el reactivo carbonado electrófilo.

En un matraz de 500 ml y 3 bocas provisto de agitador magnético, condensador de  $\text{CO}_2$ /acetona y embudo de adición, se condensan 150 ml de amoníaco previamente secado sobre sodio. Se añaden 22 mmoles de  $\Delta^{1,9}$ -2-octalona disueltos en 50 ml de éter, gota a gota, durante aproximadamente 30 minutos. A continuación se adicionan 2 equivalentes-gramo de litio en pequeños trozos, resultando una disolución de color azul intenso. Pasados 30 minutos se añaden unos cristalitos de  $\text{Cl}_3\text{Fe}$  anhidro y se deja agitar durante 2 horas. Se deja evaporar el amoníaco, lentamente, durante toda la noche. Se pone todo el sistema de reacción bajo nitrógeno y se sustituye el condensador de  $\text{CO}_2$ /acetona por un refrigerante de reflujo. A la masa de reacción resultante, de aspecto lechoso, se añade la misma cantidad de éter anhidro que originalmente existía de amoníaco (150 ml). Se adiciona en este momento, gota a gota, el reactivo, destilado recientemente, (6 moles por mol de cetona) disuelto en 50 ml de éter. Se deja agitando un tiempo variable en función del tipo de reactivo empleado. La masa de reacción resultante se trata de la forma indicada para cada caso particular.

### 2.3.3.2. Reacción con carbonato de dietilo.

Se utilizan 3,5 g (23 mmoles) de  $\Delta^{1,9}$ -2-octalona, 350 mg (0,055 át-g) de litio y 150 ml de amoniaco. Para la etoxycarbonilación se reemplaza el amoniaco por 150 ml de éter anhidro, empleando 15,5 g (130 mmoles) de carbonato de dietilo. El tiempo de reacción es de 20 horas, resultando al final una masa de reacción de color amarillo pálido. Se diluye con HCl diluido y se extrae con éter. Después del tratamiento habitual de los extractos etéreos se aislan 3,7 g de producto bruto como un líquido rojizo. Por destilación fraccionada del producto bruto se recogen, entre otras mucho menos importantes, dos fracciones, una de 1,0 g (p.eb. 49-52°C/0,1 mm Hg) correspondiente a trans-2-decalona y otra de 1,2 g (p.eb. 94-100°C/0,05 mm Hg) que analizada por c.g.l.\* corresponde a dos productos a los que denominamos A y B, con  $t_R^{**}$  2,1 y 5,7 respectivamente.

Los 1,2 g correspondientes a la última fracción, disueltos en éter de petróleo, se pasan a través de una columna con 40 g de alúmina desactivada. Como único eluyente se emplea éter de petróleo, recogién dose fracciones de 15 ml y analizando su composición por c.g.l.

Los compuestos A y B se recogen uno a continuación del otro en las primeras fracciones eluidas, obteniéndose fracciones puras de uno y otro compuesto. Se recogen 0,6 g del compuesto A (puro por c.g.l.), líquido incoloro de olor agradable que presenta las mismas características espectroscópicas que el compuesto XXXVIII, obtenido por etoxycarbonilación directa de trans-2-decalona. Asimismo, se obtienen 0,25 g del compuesto B (puro por c.g.l.), sólido blanco que recrystaliza de éter de petróleo (0°C) en agujas de p.f. 86-8°C con las siguientes características:

\* Columna de BDS al 10% sobre Chromosorb W-AW(60-80), de 1 m. de longitud y 1/4 de pulgada de sección; temperatura de columna 180°C; caudal de nitrógeno 45 ml/min.

\*\* Razones de  $t_R$  respecto a la trans-2-decalona.



Análisis elemental :

Contiene Nitrógeno

Análisis Cuantitativo : Encontrado C-68,78;H-10,09;N-6,12

Responden a la fórmula molecular:  $C_{13}H_{23}NO_2$

Espectro de masas (m/e): 225(M,32), 196(22), 179(8), 154(8), 150(13), 137(19), 136(100), 135(14), 128(40), 121(24), 116(11), 115(22), 108(11), 107(21), 95(30), 94(30), 93(16), 90(72), 82(13), 81(21), 80(13), 79(17), 62(25), 56(27), 55(16), 43(14), 41(19).

Espectro I.R. (BrK)  $\nu_{\text{máx}} = 3320; 3070; 2980; 2850; 1675; 1540; 1320; 1280; 1255; 1235; 1120; 1060; 1040 \text{ cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $CCl_4$ )  $\delta$  0,7-2(m, 16H,  $-CH_2-$  y  $-CH-$ ); 1,2(3H, t,  $CH_3$ ); 3,35(1H, s) (anchura a semialtura: 18Hz); 3,95(2H, c,  $CH_3-CH_2-O-C=O$ ); 4,3(1H, s, ancho). Esta última señal desaparece al añadir  $CF_3-COOH$ .

#### 2.3.3.3. Trans-3-(carboetoxi)-perhidronaftalen-2-ona (XXXVIII).

##### (Preparación de una muestra auténtica)

A una suspensión de 4 g de HNa (Fluka, 50-60%) en 50 ml de benceno seco, agitada y enfriada exteriormente con un baño de hielo, se añaden 10 g (82 mmoles) de carbonato de dietilo (recientemente destilado) en atmósfera de nitrógeno, y se deja la mezcla agitando durante 15 minutos. A la disolución resultante se añaden, gota a gota, 3 g (19 mmoles) de trans-2-decalona disueltos en 25 ml de benceno.

La masa de reacción se agita a temperatura ambiente durante 7 horas, manteniéndose a continuación una hora más a reflujo. Se destruye el exceso de hidruro con una disolución de 60 ml de éter y 20 ml de metanol. Se diluye con agua fría y se separan las capas acuosa y bencénica. Se extrae la capa acuosa con éter de petróleo. Después del tratamiento habitual de los extractos orgánicos reunidos, se eliminan a vacío el

disolvente y el exceso de reactivo obteniéndose 4 g de un líquido coloreado, que disueltos en éter de petróleo se cromatografían a través de una columna rellena con 100 g de alúmina desactivada. Se emplea éter de petróleo como único eluyente. Se recogen fracciones de 25 ml y se analiza su composición por c.c.f. (utilizando benceno como eluyente).

El residuo de las fracciones 2-3 son 1,2 g de un líquido incoloro, cuyo espectro I.R. no muestra ninguna banda de función oxigenada.

El residuo de las fracciones 5-7, dió 1,4 g de otro producto líquido, de olor agradable, identificado (C.G.L. , I.R.) con el compuesto A obtenido en el apartado anterior. Se trata de XXXVIII, que presenta las siguientes características espectroscópicas:

Espectro I.R. (líquido):  $\nu_{\text{máx}} = 2980; 2910; 2850; 1735 (\text{C}=\text{O});$

1700 ( $\text{C}=\text{O}$  poco intensa); 1450; 1380;

1370; 1270 ( $\text{C}-\text{O}$ ); 1240; 1210; 1000;

940; 790  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,7-2 (14H, m,  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$ ); 1,2 (3H,

t,  $\text{CH}_3$ ); 4 (2H, c,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ );

4,15 (1H, s, H axial en  $\text{EtO}-\text{CO}-\text{CH}-\text{CO}$   
(anchura a mitad de altura: 18 Hz.)

#### 2.3.3.4. Reacción con cloroformiato de etilo.

Se utilizan 3,3 g (22 mmoles) de  $\Delta^{1,9}$ -2-octalona, 350 mg (0,05 át-g) de litio y 150 ml de amoniaco que son posteriormente reemplazados por 150 ml de éter anhidro. Se emplean 12,4 ml (132 mmoles) de cloroformiato de etilo. El tiempo de reacción es de 7 horas, resultando al final una masa de reacción de aspecto lechoso, que se diluye con HCl diluido y se extrae con éter. Después del tratamiento habitual de los extractos

etéreos se aislan 4,0 g de un producto, como un líquido amarillo pálido. Por destilación se obtienen 0,95 g de trans-2-decalona (p.eb.=49-52°C/0,1 mm Hg) y 1,1 g de una mezcla, (p.eb. 88-94°C/0,03 mm Hg), de dos productos, identificados (C.G.L.) con los compuestos A y B obtenidos en el caso anterior.

#### 2.3.3.5. Reacción con formiato de etilo.

Se emplean 3,3 g (22 mmoles) de  $\Delta^{1,9}$ -2-octalona, 350 mg (0,055 át-g) de litio y 150 ml de amoniaco, siendo estos últimos reemplazados posteriormente por la misma cantidad de éter anhidro. Se utilizan 9,7 g (132 mmoles) de formiato de etilo. El tiempo de reacción es de 24 horas. Para el aislamiento del producto de reacción se procede de forma análoga a la indicada en el apartado 2.1.2.1.B. para el 3-hidroximetilénderivado de la trans-2-decalona XX.

Se obtienen 1,2 g de producto bruto, líquido rojizo, que da una coloración púrpura intensa con disolución etanólica de  $\text{FeCl}_3$ , prácticamente puro (C.G.L.) y que se identifica como XX por comparación (C.G.L., I.R.) con una muestra auténtica obtenida por vía independiente (Apartado 2.1.2.1.B.).

#### 2.3.3.6. Reducción del compuesto B (XL) con $\text{LiAlH}_4$ .

100 mg (0,4 mmoles) del compuesto B disueltos en 25 ml de éter anhidro se tratan con 50 mg (1,3 mmoles) de hidruro de litio y aluminio y se mantiene a reflujo durante 50 horas.

Después de diluir con agua la mezcla de reacción y del tratamiento habitual de la misma se obtienen 90 mg de un líquido incoloro que solidifica en su mayor parte, y que responde a las siguientes características espectroscópicas:

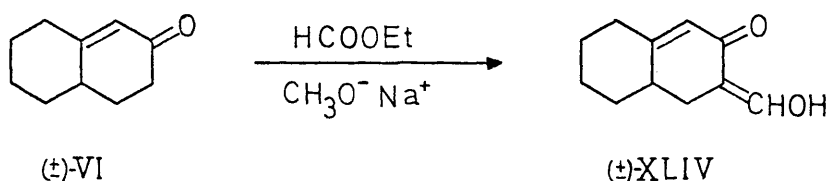
Espectro I.R. (líquido)  $\nu_{\text{máx}} = 3280 (\text{N-H}); 2910; 2850; 1450; 1120;$   
 $930 \text{ cm}^{-1}.$

Espectro R.M.N. ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  0,5-2,0 (18H, m,  $\text{CH}_2$ ,  $-\dot{\text{C}}\text{H}-$  y  $-\dot{\text{N}}\text{H}$ )  
2,3 (3H, s,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ).

### 3. PREPARACION DE DIENONAS POLICICLICAS.

#### 3.1. 4,4 $\alpha$ ,5,6,7,8,10,10 $\alpha$ -OCTAHIDRO-2(3H)-ANTRACENONA (XLI).

##### 3.1.1. 3-hidroximetilen- $\Delta^{1,9}$ -2-octalona (XLIV).



Para su preparación se procede de forma análoga a la indicada en el apartado III-2.1.2.1.B. para el derivado 3-hidroximetilénico de la trans-2-decalona XX.

Se emplea una suspensión de 0,85 g (15 mmoles) de metóxido sódico\* en 10 ml de benceno, 4 ml (61 mmoles) de formiato de etilo y 1,5 g (10 mmoles) de  $\Delta^{1,9}$ -2-octalona\*\* disueltos en 20 ml de benceno. El tiempo de reacción fue de 5 horas con agitación y después una noche en reposo.

Después del tratamiento habitual para el aislamiento de este tipo de compuestos (las extracciones en este caso se efectúan con cloroformo) se obtienen 1,65 g de un aceite anaranjado que solidifica espontáneamente como un sólido amarillo intenso. Dicho producto da positiva la prueba de enoles con  $\text{FeCl}_3$  (coloración púrpura intensa). Rendimiento: 92%.

El producto bruto se emplea para la reacción posterior sin más purificación, dado que su análisis c.g.l.\*\*\* indica pureza suficiente.

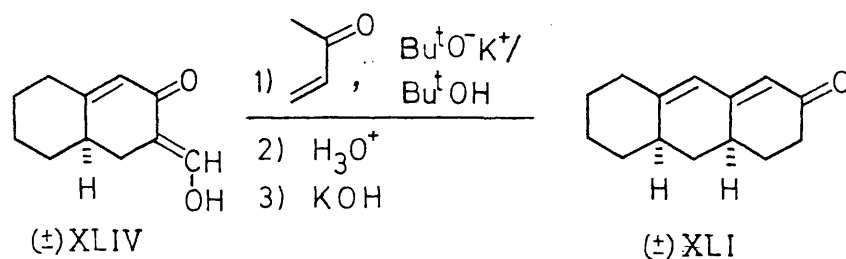
\* Preparado previamente a partir de 0,35 g de sódio.

\*\* Del 94% de riqueza por C.G.L.

\*\*\* (Columnas de U.C.C. W982 al 10% sobre Chromosorb W 60/80, de 2 m de longitud y 1/8 de pulgada de sección, a una temperatura de 180°C y con un caudal de nitrógeno de 45 ml/min.).

Espectro I.R. (BrK)  $\nu_{\text{máx}} = 3290(\text{O-H}); 2920; 2850; 1610(\text{C=O conjugado}); 1425; 1390; 1365; 1320; 1190; 1170; 1040; 800; 700 \text{ cm}^{-1}$ .

3.1.2. Reacción de XLIV con metilvinilcetona catalizada por t-butóxido potásico en t-butanol. Ciclación y deshidratación.



En un matraz de tres bocas y 100 ml, provisto de agitador magnético y dos embudos de adición se ponen los 1,65 g del derivado hidroximetilénico anterior XLIV disueltos en 50 ml de t-butanol anhidro (destilado previamente sobre hidruro cálcico), y se enfría la disolución con un baño de hielo. Se agita la disolución resultante y bajo atmósfera de nitrógeno se añade, a través de uno de los embudos, otra disolución de t-butóxido potásico (preparada a partir de 27 mg de potasio y 5 ml de t-butanol). Inmediatamente después, y a través del segundo embudo de adición, se añaden 0,74 ml (9 mmoles) de metilvinilcetona (destilada sobre hidroquinona). Los dos embudos de adición se lavan con unos ml de disolvente. La masa de reacción de color amarillo débil, antes de añadir la base, se va oscureciendo hasta tomar una coloración rojiza al final. Una vez concluida la adición de los reactivos se para la agitación magnética. La mezcla de reacción solidifica pasados unos minutos por lo que se quita el baño de hielo y se calienta con una corriente de aire caliente hasta la fusión completa del t-butanol. Se deja en reposo, siempre bajo nitrógeno,

durante 20 horas al cabo de las cuales se acidula con una disolución acuosa de ácido acético al 10%, evaporando, además, la mayor parte del t-butanol a vacío.

El residuo resultante de la etapa anterior se disuelve directamente en 50 ml de metanol. Bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, se añaden 10 ml de una disolución acuosa de potasa al 45% , tomando la masa de reacción una coloración roja intensa. Se calienta a reflujo durante 5 horas, al cabo de las cuales se elimina la mayor parte del metanol a vacío. Después del tratamiento habitual de la mezcla de reacción resultante se obtienen 1,45 g de un aceite rojizo muy viscoso. Su espectro U.V., en etanol, presenta dos máximos de absorción a 293 y 343 nm, siendo el primero de ellos más intenso. Asimismo, por C.G.L.\* se detectan dos picos cuyas razones de tiempos de retención referidos a la  $\Delta^{1,9}$ -2-octalona son 4,8 y 12,5, el primero de ellos mucho más importante. En la c.c.f. de dicho producto se observan igualmente dos manchas con Rf muy próximos.

El producto bruto anterior (1,40 g), disuelto en benceno, se cromatografía a través de una columna rellena con 50 g de alúmina desactivada, eluyendo con benceno y mezclas de este disolvente con cantidades crecientes de éter, hasta éter puro. Se recogen fracciones en tubos de ensayo, siguiéndose su composición por c.c.f.\*\*

Con benceno puro como eluyente se recogen 0,85 g de la dienona tricíclica XLI (Rendimiento 37%) sólido amarillento que recrystaliza de éter de petróleo en agujas incoloras de p.f. 102-3°C. (Bibliografía: p.f. 102-3°C (89)).

---

\* Columna de U.C.C. de 2 m con una temperatura de columna de 220°C.

\*\* Desarrollo con Be: Ee (85:15)

Análisis : Calculado para  $C_{14}H_{18}O$ : C-83,12; H-8,96

Encontrado C-82,89; H-8,27

Espectro de masas (m/e): 202(M,100), 174(91), 146(26),  
145(32), 132(21), 131(38), 117(23),  
115(15), 105(13), 91(26), 77(15),  
44(14), 41(11).

Espectro U.V. (EtOH)  $\lambda_{\text{máx}} = 293$  ;  $\epsilon = 25.760$

Espectro I.R. (BrK)  $\nu_{\text{máx}} = 3010(=C-H)$ ; 2920; 2860; 1650(C=O);  
1610(C=C); 1580(C=C); 1445; 1380;  
1325; 1255; 1205; 940; 900  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,6-2,7(16H,m,-CH<sub>2</sub>- y -CH-); 5,6(1H,  
s, H etilénico en C-9); 5,95(1H,s,  
H etilénico en C-1).

Inmediatamente después, en las fracciones eluidas con ben-  
ceno-éter (95:5 y 90:10) se recogen 0,12 g de un sólido amari-  
llo que recristalizado de metanol dió p.f. 182-5°C (descompo-  
ne), al que se asigna la estructura de trienona tetracíclica  
XLVI, en base a las siguientes características analíticas y  
espectroscópicas:

Análisis : Calculado para  $C_{18}H_{22}O$  : C-84,99, H-8,71

Encontrado C-84,79, H-8,56

Espectro de masas (m/e): 254(M,100), 226(24), 145(31), 91(12),  
77(10), 44(13), 41(9).

Espectro U.V. ( $\text{HCCl}_3$ )  $\lambda_{\text{máx}} = 343$  ;  $\epsilon = 40.250$

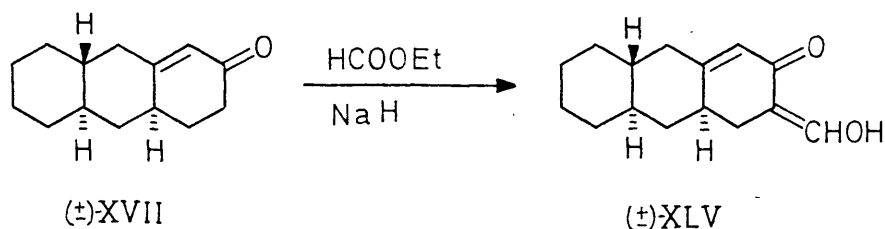
(EtOH)  $\lambda_{\text{máx}} = 343$  ;  $\epsilon = 41.820$

Espectro I.R. (BrK)  $\nu_{\text{máx}} = 1640(C=O)$ ; 1610(C=C); 1580(C=C);  
1560(C=C); 905  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  0,7-2,8(19H,m,-CH<sub>2</sub>- y -CH-); 5,6  
(1H,s, H etilénico en C-11);  
5,76(2H,s, H etilénicos en C-1  
y C-12).

3.2. 4,4 $\alpha$ ,5,5 $\alpha$ ,6,6 $\alpha$ ,7,8,9,10,10 $\alpha$  $\beta$ ,11-DODECAHIDRO-2(3H)-NAFTACENONA (XXII).

3.2.1. 3-hidroximetilen-4,4 $\alpha$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$  $\beta$ ,9,10,10 $\alpha$ , -decahidroantracen-2-ona (XLV).



Se utilizan 4,25 g (21 mmoles) de la enona XVII, 10 ml (110 mmoles) de formiato de etilo y 1,5 g de hidruro sódico (Fluka, 55-60%) en 70 ml de benceno. Se agita durante una hora y después dos días a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. El exceso de hidruro se destruye con éter-metanol. La extracción se verifica en éter.

Se obtienen 4,3 g de un aceite pardo que cristaliza como un sólido amarillo. Se utiliza como tal producto bruto para la reacción siguiente.

Una parte de este material, 0,3 g, se purifica a fin de caracterizar el 3-hidroximetilenderivado. Para ello se cromatografía sobre alúmina desactivada lavando con benceno. El producto eluido de la misma se recrystaliza de éter de petróleo (en nevera). P.f. 73-6°C.

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$  : C-77,54; H-8,67

Encontrado: C-77,77; H-8,57

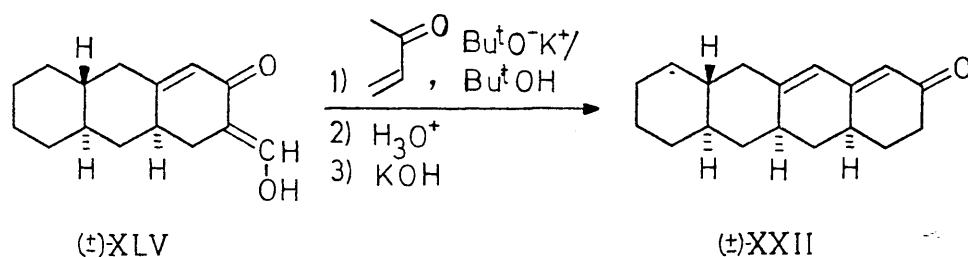
Espectro U.V. (EtOH)  $\lambda_{\text{máx}}$  = 248 ( $\epsilon$  = 15.650) y 305 nm ( $\epsilon$  = 6.230).



Espectro I.R. (BrK)  $\nu_{\text{máx}} = 3500-2300$  (O-H asociado intramolecularmente en quelatos); 3015 (=C-H); 2920; 2860; 1640; (C=O conj.); 1615 (C=C); 1550; 1440; 1415; 1230; 1200; 1190; 960; 940; 880  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,5-3 (17H, m, -CH<sub>2</sub>- y -CH-); 5,6 (1H, s, H etilénico en C-1); 7,08 (1H, s, H etilénico en =CHOH); 14 (1H, s (ancho), OH enólico y quelado). Esta última señal desaparece en presencia de  $\text{CF}_3\text{-COOH}$ .

3.2.2. Reacción de XLV con metilvinilcetona catalizada por  $t\text{-BuO}^-\text{K}^+ / t\text{-BuOH}$ . Ciclación y deshidratación.



Se emplean 4 g (17 mmoles) del derivado hidroximetilénico anterior disueltos en 100 ml de terc-butanol, terc-butoxido potásico (preparado a partir de 50 mg (0,0012 at-g) de potasio y 15 ml de terc-butanol) y 1,5 ml (18 mmoles) de metilvinilcetona. El tiempo de reacción es de 50 horas a temperatura ambiente.

Para la ciclación y deshidratación se usan 200 ml de metanol y 40 ml de disolución acuosa de potasa al 45%. En el curso de la adición se forma un importante precipitado. Se deja estar a reflujo durante 7 horas, realizando las extracciones con éter.

Se obtienen 3,4 g de producto bruto, sólido amarillo, cuyo espectro U.V. presenta máximos de absorción a 295 y 343 nm, este menos intenso. En la c.c.f. de dicho producto se observan dos manchas con Rf próximos\*.

El producto bruto anterior se disuelve en benceno y se cromatografía a través de 120 g de alúmina desactivada. Se eluye con benceno y mezcla de este disolvente con cantidades crecientes de éter, hasta éter puro, recogiendo fracciones de 50 ml que son analizadas por c.c.f. en las condiciones anteriormente indicadas.

Con benceno puro se recogen 2,2 g de un sólido amarillento que recrystaliza de n-hexano (también de acetona) en escamas blancas brillantes de p.f. 165-7°C. Se obtienen 1,6 g de la dienona tetracíclica XXII. (Rendimiento: 30%, sobre la enona tricíclica XVII de partida). Presenta las siguientes características:

Análisis : Calculado para  $C_{18}H_{24}O$  : C-84,37; H-9,37

Encontrado C-84,36; H-9,58

Espectro de masas (m/e) : 256(M,100), 228(39), 199(14), 161(16), 133(14), 132(14), 91(14), 79(10), 41(13).

Espectro U.V. (EtOH)  $\lambda_{\text{máx}}$  = 295 nm;  $\epsilon$  = 35.340

Espectro I.R. (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3010(=C-H); 2920; 2860; 1650(C=O); 1610(C=C); 1580(C=C); 1445; 1420; 1380; 1325; 1250; 1205; 990; 905  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro de R.M.N. ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  0,7-2,7-(22H,m,-CH<sub>2</sub>- y -CH-); 5,8(1H,s, H etilénico en C-12); 6,05(1H,s, H etilénico en C-1).

---

\* Desarrolladas con Be : Ee (85:15).

2,4-dinitrofenilhidrazona: recristaliza de acetato de etilo en agujas rojas de p.f. 276-7°C con descomposición.

Análisis : Calculado para  $C_{24}H_{28}N_4O_4$  : C-66,08;H-6,46;N-12,83

Encontrado

C-65,32;H-7,16;N-12,59

Espectro I.R. (BrK)  $\nu_{\text{máx}} = 3300(\text{N-H}); 2920; 2850; 1610(\text{C=N}); 1590(\text{NO}_2);$   
1550;1530;1510;1500;1330( $\text{NO}_2$ ),1305;1260;  
1080;920;895;840;745;680  $\text{cm}^{-1}$ .

En las fracciones eluidas con las mezclas benceno-éter (90:10), (80:20) y primeras de (70:30) se recogen 0,15 g de un sólido amarillo intenso que recristaliza de acetato de etilo (también de metanol). P.f. 227-30°C (descompone). Se le asigna la estructura de trienona pentacíclica XLVII por analogía a la trienona tetracíclica XLVI y en función de las características analíticas y espectroscópicas siguientes:

Espectro de masas (m/e) 308(M,100),280(13),212(18),199(26).

Espectro U.V. ( $\text{HCCl}_3$ )  $\lambda_{\text{máx}} = 343 \text{ nm}$  ;  $\epsilon = 35.000$

Espectro I.R. (BrK)  $\nu_{\text{máx}} = 3010(-\text{C}=\text{C}-\text{H}); 2920; 2860; 1640$   
( $\text{C}=\text{O}$ );1610( $\text{C}=\text{C}$ );1575( $\text{C}=\text{C}$ );  
1555( $\text{C}=\text{C}$ );895  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  0,7-2,7(25H,m,- $\text{CH}_2$ - y -CH-); 5,62  
(1H,s, H etilénico en C-13);  
5,8(2H,s, H etilénicos en C-1 y  
C-14).

### 3.3. ENSAYO DE REDUCCION DE LA DIENONA XXII CON Na/n-PROPANOL.

En un matraz de 250 ml y tres bocas, provisto de agitación magnética y refrigerante de bolas con tubo de  $\text{Cl}_2\text{Ca}$ , se colocan 0,40 g (1,5 mmoles) de la dienona tetracíclica XXII disueltos en 100 ml de n-propanol. Se agita la disolución y se calienta, añadiéndose, una vez que comienza a hervir, 2,90 g (0,13 át-g) de sodio en pequeñas porciones. Antes de añadir una nueva porción se espera a que todo el sodio anterior se haya disuelto. El tiempo total de adición es de dos horas.

Una vez fría la mezcla de reacción se diluye con agua, se acidula con ácido clorhídrico al 10% y se evapora la mayor parte del metanol a vacío, extrayendo finalmente con éter. Después del tratamiento habitual de los extractos etéreos se obtienen 0,38 g de producto bruto, sólido marrón~claro. Su análisis por c.c.f.\* muestra por un lado ausencia total de la mancha correspondiente a la dienona de partida y por otro la presencia de tres nuevas manchas no del todo resueltas ( $R_f$  muy próximos). Su espectro I.R. no presenta banda a  $1650\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) y sí en cambio a  $3300\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{O}-\text{H}$ ).

El producto bruto anterior, disuelto en benceno, se cromatografía a través de una columna rellena con 30 g de alúmina desactivada se recogen fracciones de 15 ml y se sigue su composición por c.c.f. desarrollando con benceno-éter (30:20), obteniéndose los siguientes resultados:

| <u>Fracción</u> | <u>Eluyente</u> | <u>Residuo</u> | <u>Componente principal</u>     |
|-----------------|-----------------|----------------|---------------------------------|
| 1 - 5           | Be              |                |                                 |
| 6 - 8           | Be:Ee (95:5)    | ..... 80 mg    | ..... C                         |
| 9 - 15          | Be:Ee (95:5)    | .... 110 mg    | ..... D                         |
| 16 - 30         | Be:Ee (90:10)   | ... 120 mg     | ..... $\text{E}_1 + \text{E}_2$ |
| 30 - 40         | Be:Ee (50:50)   |                |                                 |
| 41 - 45         | Ee              |                |                                 |

---

\* Desarrolladas con Be : Ee (80:20).

La fracción 7 da, una vez eliminado el disolvente, 70 mg de un sólido blanco (una sola mancha en c.c.f.) que recrystaliza de metanol en agujas de p.f. 183-5°C. Se le denomina compuesto C y presenta las siguientes características:

Espectro de masas (m/e): 260(M,13), 244(16), 243(22), 242(M-18,100), 200(14), 199(25), 185(19), 148(11), 147(18), 146(37), 145(14), 131(16), 119(14), 117(11), 106(12), 105(19), 95(16), 94(12), 93(18), 92(12), 91(30), 81(14), 79(18), 67(18), 55(16), 41(18).

Espectro I.R. (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3280(O-H); 2920; 2850; 1660 (poco intensa, C=C); 1435; 1360; 1310; 1060; 1025; 990; 935; 890; 860; 840  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{DCCl}_3$ ).  $\delta$  0,6-2,5(26H,m,-CH<sub>2</sub>- y -CH-); 3,4(1H,s,H axial en CHOH; anchura a semi-altura: 22 Hz); 5,13(1H,s,H etilénico).

Inmediatamente después, con la misma polaridad (fracciones 9 - 13) se recogen 110 mg de un sólido blanco (una sola mancha en c.c.f.) que recrystaliza de acetona (también de acetato de etilo) con un p.f. 192-4°C. Es el que denominamos compuesto D con las siguientes características:

Espectro de masas (m/e): 260(M,15), 243(22), 242(M-18,100), 200(17), 199(28), 185(22), 157(26), 156(78), 155(24), 131(24), 119(22), 118(13), 117(15), 106(15), 105(24), 97(13), 95(21), 94(12), 93(22), 92(13), 91(41), 81(22), 79(24), 77(13), 67(26), 55(22), 41(24).

Espectro I. R. (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3370(O-H); 2920; 2850; 1660 (muy débil, C=C); 1435; 1360; 1090; 1055; 1040; 1020; 935; 830; 820; 700  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  0,6-2,5 (26H,m,-CH<sub>2</sub>- y -CH-);

3,53 (1H,s, H axial en  $\text{>CH-OH}$ ; anchura a semialtura 22 Hz); 4,93 (1H,s, H etilénico)

Finalmente, las fracciones 16-21 dejan como residuo 120 mg de un sólido blanco (da una mancha algo alargada en c.c.f.) que recrystaliza de acetato de etilo con un p.f. 222-9°C después de tres cristalizaciones. Inicialmente se le denomina producto E, pero sus características espectroscópicas, que se reseñan a continuación, nos hacen pensar que se trata de una mezcla de dos productos  $\text{E}_1(\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O})$  y  $\text{E}_2(\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O})$  isómero de C y D.

Espectro de masas (m/e): 262( $\text{M}_{\text{E}_1}$ ,7), 260( $\text{M}_{\text{E}_2}$ ,15), 245(15), 244( $\text{M}_{\text{E}_1}$ -18,72), 243(22), 242( $\text{M}_{\text{E}_2}$ -18,100), 299(15), 201(12), 200(12), 199(19), 205(15), 149(15), 148(25), 147(27), 146(57), 145(18), 131(16), 121(16), 119(16), 107(15), 106(15), 105(21), 95(27), 94(22), 93(22), 91(31), 81(24), 79(25), 67(30), 55(21), 41(24).

Espectro I.R. (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3350(O-H); 2920; 2850; 1650(poco intensa, C=C); 1430; 1360; 1090; 1065; 1030; 1015; 940; 820  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N.\* ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  0,6-2,5(m,-CH<sub>2</sub>- y -CH-); 3,5(s, H axial en  $\text{>CH-OH}$ ; anchura a semialtura: 22 Hz); 5,0(d, H etilénico).

---

\* No se especifican los protones que corresponden a cada señal dado que se trata de una mezcla de productos.

--

#### 4.- OBTENCION DE FORMAS ENANTIOMERAS PURAS DE LAS CETONAS POLICICLICAS Y DE SUS DERIVADOS.

##### 4.1.- SINTESIS DE AGENTES DE RESOLUCION.

###### 4.1.1.- Acido (-)-p-mentano-3-carboxílico (LV).

Se ha preparado este ácido a partir de (-)-mentol según el procedimiento de Smith y Wright (98).

###### 4.1.1.1. (-)-cloruro de mentilo.

En un matraz de 250 ml provisto de agitador magnético se colocan 26 g (166 mmoles) de (-)-mentol y una disolución de 75 g (550 mmoles) de  $\text{ZnCl}_2$  en 60 ml de HCl concentrado. Se calienta la mezcla de reacción a  $30-5^\circ\text{C}$  y se agita durante 6 horas. Aparece una capa superior aceitosa. Se separan ambas fases y se extrae la acuosa, inferior, con éter de petróleo (2x50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan varias veces con agua, sulfúrico concentrado y agua, y se secan finalmente con cloruro cálcico. El aceite amarillo que queda después de evaporar el disolvente a vacío se destila a presión reducida.

Se obtienen 24 g de un líquido incoloro de p.eb.  $112-4^\circ\text{C}/30\text{ mm Hg}$ . Rendimiento: 84%.

Espectro I.R. (Líquido)  $\nu_{\text{máx}} = 2950; 2920; 2870; 1450; 1385$  y  $1370$  ( $\text{CH}_3-\underset{|}{\text{CH}}-\text{CH}_3$ );  $1210; 930; 775; 740$ ;  $(\text{C-Cl})\text{ cm}^{-1}$ .

###### 4.1.1.2. Cloruro de 3-p-mentilmagnesio y carbonatación posterior.

En un matraz de tres bocas, de 500 ml de capacidad, pro-

visto de agitador mecánico, embudo de adición y refrigerante de reflujo, con todas las salidas al exterior protegidas por tubos de cloruro cálcico, se disponen 9 g (0,37 át-g) de tornaduras de magnesio y 200 ml de éter absoluto. Se añaden unos mililitros del derivado halogenado anterior y se calienta a reflujo sobre baño de agua. Se añade un cristalito de yodo y luego el resto del cloruro de mentilo (en total 20 g; 0,113 moles) disuelto en 50 ml de éter absoluto a velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. El tiempo de reacción fue de 7 horas.

En un erlenmeyer se colocan 25 g de  $\text{CO}_2$  sólido y sobre ello se vierte, poco a poco y con agitación, la disolución del magnesiano. La mezcla de reacción se hidroliza con una disolución de ácido clorhídrico al 5%. Después de decantada la fase etérea se extrae con disolución de NaOH al 10% (varias veces). Del extracto etéreo restante, después de secar con sulfato magnésico anhidro y eliminar el disolvente a vacío, se obtienen 11,5 g de un líquido amarillo de naturaleza hidrocarbonada, según se deduce de su espectro I.R. (posiblemente bimentilo).

Los extractos acuosos alcalinos se acidulan con HCl diluido, obteniéndose, después de extraer con éter, 5,0 g de un aceite amarillo pálido, que cristaliza en su mayor parte. Se trata de la mezcla de ácidos diastereómeros (rendimiento en la mezcla bruta de diastereómeros: 23,7%). Por cristalización de éter de petróleo se aisló el diastereómero predominante de p.f. 60-3°C.

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}} = 3500-2400(\text{O-H}); 1700(\text{C=O}); 1450; 1420; 1295; (\text{C-O}); 1205; 1140; 950$  (ancha, OH);  $700 \text{ cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,7-2,6 (19H, m,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-$  y  $-\dot{\text{C}}\text{H}-$ ); 13,08 (1H, s, COOH).

Rotación específica:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -44^\circ (c, 2; \text{etanol})$



4.1.2. Acido (-)-3 $\beta$ -acetoxi-androst-5-en-17 $\beta$ -carboxílico  
(LVI). (99)

4.1.2.1. 3 $\beta$ -acetoxi-5-pregnen-20-ona (LIX).

12 g de 3 $\beta$ -acetoxi-5,16-pregnadien-20-ona disueltos en 300 ml de acetato de etilo, con 1,25 g de Pd/C (5%), se introducen en un hidrogenador Parr con una presión manométrica inicial de hidrógeno de 24 p.s.i. (1,7 atm). La absorción de hidrógeno es muy rápida, y se restituye la presión inicial tantas veces como sea necesario, hasta que la velocidad de absorción decae bruscamente ( $\sim$  una hora), en cuyo momento se detiene la reacción.

Se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose 11,84 g de producto cristallino LIX.

Análisis: Calculado para  $C_{23}H_{34}O_3$ : C-77,05; H-9,55  
Encontrado : C-76,89; H-9,64

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3030 (=C-H); 1730 (CH<sub>3</sub>-CO-O); 1705 (C=O);  
1235 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

4.1.2.2. Acido 3 $\beta$ -hidroxi-androst-5-en-17 $\beta$ -carboxílico (LX).

En un matraz de tres bocas de 500 ml, provisto de agitador mecánico y termómetro, se coloca una disolución de 18 g de NaOH en 150 ml de agua. Se enfría a -5°C con un baño de hielo-sal. Se añaden 6,1 ml (18,5 g) de bromo, poco a poco y con agitación, procurando que la temperatura no suba de 0°C, siendo posteriormente diluida dicha disolución con 100 ml de dioxano. Esta disolución se guarda en nevera hasta su uso.

Por otra parte se prepara una disolución de la cetona LIX, obtenida anteriormente, en 400 ml de dioxano. Se diluye

--  
con 125 ml de agua y se enfría por debajo de 8°C. Bajo agitación magnética se adiciona, gota a gota, procurando que la temperatura no suba de 8-10°C. la disolución de hipobromito sódico preparada recientemente. La adición se efectúa en una hora, manteniéndose la agitación durante 3 horas más, al cabo de las cuales se destruye el exceso de hipobromito mediante una disolución de 6 g de bisulfito sódico en 30 ml de agua.

La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 minutos, siendo acidulada con ácido clorhídrico concentrado cuando aún permanece caliente (80-90°C), con gran precaución. Se deja enfriar en nevera durante un día. El precipitado cristalino se recoge por filtración, lavándose varias veces con agua y por último se seca a 100°C a presión atmosférica. Se obtienen 8,6 g de ácido 3β-hidroxi-etiénico de p.f. 273-5°C. De las aguas madres se recuperan, después de concentrar y enfriar, 1,15 g más. Rendimiento total: 9,75 g (91%).

Espectro I. R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}} = 3700-2400(\text{O-H}); 1690(\text{C=O}); 1040(\text{C-O})$   
 $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.1.2.3. Acido (-)-3β-acetoxi-androst-5-en-17β-carboxílico.

Se utiliza la fracción más pura de ácido 3β-hidroxi<sup>é</sup>tnico (8,6 g) obtenida en la etapa anterior.

En un matraz de 250 ml, provisto de agitador magnético y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se coloca el ácido anterior disuelto en 60 ml de piridina anhidra (para ello es preciso calentar suavemente). A temperatura ambiente se añaden 7 ml de anhídrido acético, se agita unos minutos y se deja estar durante 20 horas; se forma un precipitado blanco en el curso de la reacción. Se añaden 7 ml de agua y se calienta hasta disolución del precipitado (unos minutos a ebullición), diluyéndose después, la mezcla de reacción aún

caliente, con 35 ml de agua y dejándola enfriar. El precipitado blanco obtenido se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se recrystaliza de ácido acético, obteniéndose 6 g de ácido 3 $\beta$ -acetoxietiénico (LVI) de p.f. 236-8°C. Rendimiento: 64%.

Análisis: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> : C-73,33; H-8,88

Encontrado : C-73,22; H-8,69

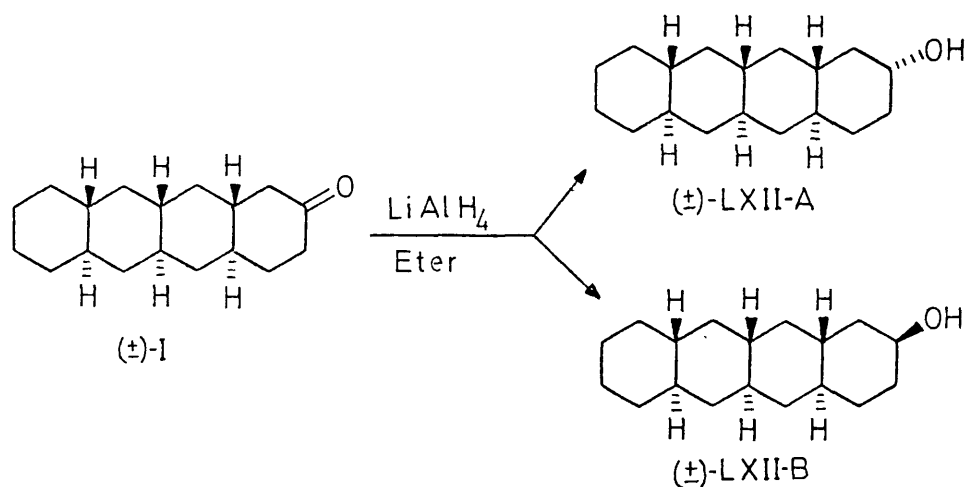
Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3600-2400 (O-H); 1725 (CH<sub>3</sub>-C=O); 1700 (C=O); 1250 (C-O); 1030 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

Espectro R.M.N. (DCCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,5-2,6 (20H, m, -CH<sub>2</sub>- y -CH-); 0,75 (3H, s, CH<sub>3</sub> angular en C-13); 1,04 (3H, s, CH<sub>3</sub> angular en C-10); 2,04 (3H, s, CH<sub>3</sub>-COO-); 4,6 (1H, s ancho, H axial en CH-OCOCH<sub>3</sub>); 5,4 (1H, s, H etilénico en C-6); 9,5 (1H, s ancho, HOO-).

Rotación específica:  $[\alpha]_D^{23} = -22,1^\circ$  (c 1,05; Cloroformo).

#### 4.2.- ENANTIOMEROS DE TRANS-SIN-TRANS-SIN-TRANS-PERHIDRONAFTACEN-2-ONA Y DE SUS DERIVADOS.

##### 4.2.1.- ( $\pm$ )-Trans-sin-trans-sin-trans-perhidronaftacen-2eq-ol (LXII-A).



En una matraz de 500 ml y dos bocas, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, con todas las salidas al exterior protegidas por tubos de cloruro cálcico, se introduce una suspensión de 0,39 g (10 mmoles) de tetrahidruroaluminato de litio en 200 ml de éter absoluto y luego, con agitación, se añaden 2,30 g (8 mmoles) de la cetona tetracíclica I disuelta en 50 ml de éter absoluto. Se deja estar 9 horas a reflujo, al cabo de las cuales se destruye el exceso de reactivo con etanol. La mezcla de reacción se hidroliza con ácido clorhídrico 3N a temperatura ambiente. Se decanta la fase etérea y la acuosa junto con la materia sólida que queda en la interfase (posiblemente alcohol tetracíclico, dada su baja solubilidad en éter) se extrae con cloroformo en un extractor continuo líquido-líquido. Después de lavar con agua los extractos orgánicos reunidos, se dejan secar sobre sulfato sódico anhidro, eliminándose posteriormente el disolvente a vacío. Queda un residuo de 2,30 g cuyo espectro I.R. no presenta banda a  $1710\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) y sí a  $3350\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{O}-\text{H}$ ).

El análisis por c.c.f. ( $\text{Be:Ee::1:1}$ ) del producto bruto revela la existencia de dos productos de  $R_f$  muy próximos, siendo mayoritario el de  $R_f$  menor.

Por recristalización de etanol, se obtienen 1,65 g del isómero más abundante, p.f.  $242-4^\circ\text{C}$ . Rendimiento: 72%. Recristalizado de N,N-dimetilformamida para la obtención de una muestra analítica dió p.f.  $243-4^\circ\text{C}$ . Sus características analíticas que se reseñan a continuación, principalmente el espectro R.M.N., confirman que se trata del alcohol ecuatorial LXII-A.

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}$  : C-82,37; H-11,52

Encontrado : C-82,44; H-11,76

Espectro de masas (m/e): 262(M,7); 245(21); 244(M-18,100);  
229(29); 149(29); 148(48); 145(20); 144(19);  
121(22), 105(18); 95(36); 94(41); 91(25); 81  
(32); 79(29); 67(38); 55(26); 43(21); 41(31).

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}} = 3300(\text{O-H}); 2900; 2840; 1425; 1080;$   
 $1055; 1040; 1020; 1010; 940 \text{ cm}^{-1}.$

Espectro R.M.N. ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , Varian XL-100)  $\delta$  0,6-2,3(28H,  
 $\text{m}, -\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$ ); 3,74(1H, s, H axial en  
 $\text{CH-OH}$ ; anchura de banda a media altu-  
 ra: 22 Hz); 4,7(1H, s, OH).

De las aguas de cristalización anteriores se recuperan 0,6 g de producto sólido (mezcla de isómeros axial y ecuatorial) que se cromatografían a fin de aislar el isómero axial puro y confirmar su estructura. El producto suspendido en benceno se pasa a través de una columna con 20 g de alúmina desactivada, eluyendo con benceno y mezclas de benceno-éter y recogiendo fracciones de 50 ml.

| <u>Fracción</u> | <u>Eluyente</u> | <u>Residuo</u> | <u>Componente principal</u> |
|-----------------|-----------------|----------------|-----------------------------|
| 1-4             | Be              | } .... 0,25 g  | Alcohol axial               |
| 5-8             | Be:Ee(95:5)     |                |                             |
| 9-12            | " (9:1)         | ..... 0,20 g.  | Alcohol ecuatorial          |
| 13-14           | " (4:1)         |                |                             |
| 15-16           | " (1:1)         |                |                             |
| 17-18           | Ee              |                |                             |

El residuo de las fracciones 3-8 corresponde a 0,25 g de un sólido blanco que recrystalizado de N,N-dimetilformamida dió p.f.  $220-3^\circ\text{C}$ .

Sus características analíticas, que se reseñan a continuación, principalmente el espectro de R.M.N., confirman que se trata del alcohol axial LXII-B.

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}$  : C-82,37; H-11,52

Encontrado : C-81,96; H-11,51

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}} = 3300(\text{O-H}); 2900; 2840; 1445; 990(\text{C-O});$   
 $965; 935 \text{ cm}^{-1}.$

Espectro R.M.N. (Piridina- $\text{d}_5$ ,  $80^\circ\text{C}$ , VARIAN XL-100)  $\delta$  0,6-2,3  
(28H,m,- $\text{CH}_2$ - y -CH-); 4,22(1H,s, H ecua-  
torial en  $\text{CH-OH}$ ; anchura de banda a me-  
dia altura: 7 Hz); 4,5(1H,s,OH).

El residuo de las fracciones 9-12 corresponde a 0,20 g de alcohol ecuatorial, lo que incrementa el rendimiento en este isómero al 82%.

Alternativamente la mezcla de isómeros recuperada de las aguas madres se reoxida a cetona con trióxido de cromo en ácido acético y la cetona se vuelve a reducir en las condiciones descritas, con lo que se aumenta el rendimiento final en el alcohol ecuatorial.

#### 4.2.2.- Acetato del ( $\pm$ )-alcohol ecuatorial LXII-A(LXXXVI).

20 mg del alcohol LXII-A y 0,5 ml de anhídrido acético en 2,5 ml de piridina anhidra se calientan hasta lograr una disolución homogénea (aproximadamente  $70-80^\circ\text{C}$ ). Manteniendo esta temperatura se agita la mezcla de reacción durante 10 horas. Se vierte sobre agua acidulada y se extrae con benceno. El producto bruto obtenido se cromatografía sobre alúmina desactivada, eluyéndose con benceno. Se obtienen 20 mg de producto de p.f.  $179-81^\circ\text{C}$  después de recrystalizar de acetona.

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$  : C-78,89; H-10,59

Encontrado : C-78,92; H-10,62

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}} = 2920; 2850; 1730(\text{C=O}); 1250(\text{C-O});$   
 $1030 \text{ cm}^{-1}.$

Espectro R.M.N. ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  0,6-1,8 (28H, m,  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$ ); 2,0 (3H, s,  $\text{CH}_3-\text{COO}$ ); 4,7 (1H, s, H axial en  $\text{CH}-\text{OAc}$ ; anchura a media altura: 22 Hz).

4.2.3.- 3 $\beta$ -acetoxi-androst-5-en-17 $\beta$ -carboxilatos de trans-sin-trans-sin-trans-perhidronaftacen-2-eq-ilo (mezcla de diastereómeros).

Un disolución de 4,1 g (11,4 mmoles) de ácido 3 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^5$ -etiénico (LVI) en 17 ml de cloruro de tionilo, se agita a temperatura ambiente durante 8 horas, al cabo de las cuales se elimina el exceso de reactivo a vacío (3 mm Hg) y calentando el matraz de reacción con un baño de silicona a 70°C.

El cloruro de ácido anterior, sólido cristalino amarillento, disuelto en 40 ml de piridina (recientemente destilada sobre KOH) se enfria con un baño de hielo. Se añaden, con agitación magnética, 2,3 g (8,9 mmoles) de alcohol LXII-A disuelto en caliente en 20 ml de piridina. La mezcla de reacción así obtenida se deja estar durante 40 horas a reflujo, al cabo de las cuales se vierte sobre una disolución, enfriada en baño de hielo, de 60 ml de ácido clorhídrico concentrado en 250 ml de agua. Aparece un sólido marrón abundante, de aspecto gelatinoso, que se extrae varias veces con cloroformo. Estos extractos se lavan sucesivamente con agua, disolución de HCl 2N, disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua, secándose posteriormente con sulfato sódico anhidro. Después de eliminar el disolvente a vacío, se obtienen 6,5 g de producto bruto, sólido marrón.

El producto bruto anterior, suspendido en benceno, se cromatografía a través de una columna de 260 g de alúmina desactivada con agua al 2%. Se emplean como eluyentes benceno, benceno-éter (1:1) y éter puro. La composición de las distintas fracciones se sigue por c.c.f. (Be), no apreciándose separación entre los ésteres diastereómeros. La mezcla de éste-

res diastereómeros aparece en las fracciones eluidas con benceno puro. Reunidas todas las fracciones en las que la mezcla de ésteres es el único componente y después de eliminar el disolvente a vacío, se obtienen 4,2 g de producto, sólido blanco, de p.f. 195-250°C. Rendimiento: 78%.

#### 4.2.4.- Ensayos de separación por cromatografía en capa fina.

Se desarrollaron varios cromatogramas sobre placas de gel de sílice utilizando como fases móviles ascendentes diversas mezclas de disolventes: éter de petróleo, éter de petróleo-benceno (4:1; 1:1;1:4), benceno y benceno-éter (95:5; 9:1 y 4:1). En todos los casos se obtuvo, al revelar con yodo, una única mancha intensa, algo alargada, correspondiente a la mezcla de ésteres diastereómeros. No se observó por tanto separación alguna, como tampoco se observaba en la cromatografía en columna del producto bruto.

#### 4.2.5.- Cristalización fraccionada.

a) Ensayos previos. Se ensayo la recrystalización del producto obtenido en la cromatografía en columna anterior en distintos disolventes.

La mezcla de ésteres diastereómeros resulta excesivamente soluble en frío en cloroformo y cloruro de metileno.

En benceno y tolueno es poco soluble en frío y bastante a la temperatura de ebullición del disolvente.

En ciclohexano es muy poco soluble en caliente.

En éter de petróleo (50-70), acetona, acetato de etilo, etanol, y ácido acético es prácticamente insoluble en caliente.



Se ensayó también la cristalización en las siguientes mezclas: cloroformo-éter de petróleo, cloroformo-etanol y cloroformo-acetato de etilo, sin que se observarán variaciones definidas en cuanto al intervalo de fusión de la muestra utilizada.

b) Procedimiento preparativo. Se ha utilizado la sistemática habitual de cristalización fraccionada (111).

4,7 g de mezcla de ésteres diastereómeros, purificada por cromatografía en columna, se recrystalizan sucesivamente de tolueno. La cantidad de tolueno empleada es el doble del volumen mínimo necesario para disolver la mezcla a ebullición. El tiempo de cristalización es de 10 horas, a temperatura ambiente. Después de cuatro recrystalizaciones en tolueno, se llega a 1,83 g de una mezcla de p.f. 250-83°C, inalterado después de dos nuevas recrystalizaciones en dicho disolvente. No se consigue mejor suerte con mezcla de cloroformo-etanol y cloroformo-acetato de etilo.

Después de cuatro nuevas cristalizaciones en cloruro de metileno se consigue aislar 0,29 g de uno de los diastereómeros, al que denominamos  $\alpha$ , de p.f. 283,5-8°C. Se usa una cantidad de cloruro de metileno igual al volumen mínimo necesario para disolver la mezcla a ebullición. Se deja cristalizar en nevera durante un día. Las dos últimas cristalizaciones no modifican el p.f. del éter.

Tras este primer ciclo de cristalizaciones fraccionadas, se sigue otro ciclo similar de cristalizaciones fraccionadas con todos los residuos procedentes de las aguas madres anteriores obteniéndose 0,23 g de producto de p.f. 281-8°C.

Este último producto de p.f. 281-8°C se caracteriza por sus cifras analíticas y espectros I.R. y R.M.N.

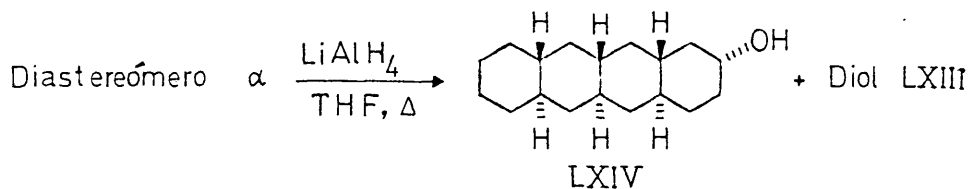
Análisis: Calculado para  $C_{40}H_{60}O_4$  : C-79,46; H-9,33

Encontrado : C-79,63 H-9,71

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}=2920; 2850; 1725(\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}); 1705(\text{C}=\text{O});$   
 $1440; 1250; 1235; 1040 \text{ cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  0,5-2,5(48H,m,- $\text{CH}_2$ - y -CH-); 0,7  
(3H,s, $\text{CH}_3$  en C-13); 1,0(3H,s, $\text{CH}_3$  en C-10);  
1,96(3H,s, $\text{CH}_3-\text{COO}$ ); 4,5(2H,s, H axiales en  
 $>\text{CH}-\text{OCOR}$ ; anchura a media altura: 20 Hz);  
5,26(1H,s, H etilénico en C-6).

4.2.6.- (2R,4aS,5aR,6aR,10aR,11aR,12aR)-trans-sin-trans-sin-  
-trans-perhidronaftacen-2-ol (LXIV).



A una disolución de 290 mg (0,48 mmoles) del éster  $\alpha$  en 70 ml de tetrahidrofurano anhidro se le añaden, con agitación, 250 mg (6,6 mmoles) de tetrahidruroaluminato de litio. Se calienta a reflujo durante 17 horas, al cabo de las cuales se destruye el exceso de reactivo con etanol y se hidroliza la mezcla de reacción con 80 ml de ácido clorhídrico diluido al 10%. Se realiza la extracción con cloroformo en extractor continuo. Después de lavar los extractos orgánicos con agua y secar con sulfato sódico anhidro, se elimina el disolvente a vacío recuperándose 0,3 g de producto bruto, sólido blanco.

El producto bruto anterior suspendido en benceno se cromatografía a través de una columna rellena con 20 g de alúmina

desactivada al 3% con agua. Como eluyentes se emplean benceno y mezclas benceno-éter, recogién dose fracciones de 15 ml y siguiendo el curso de la misma por c.c.f. (Be:Ee::4:1).

El alcohol LXIV esperado se recoge en las fracciones eluidas con benceno:éter (95:5) y primeras de benceno:éter (9:1). Inmediatamente después lo hace el diol LXIII, que recristalizado de acetona presenta un p.f. 196-8°C.

Se recogen, después de eliminar el disolvente en las fracciones en que el alcohol era el único componente, 120 mg de producto cristalino, que recristalizado de N,N-dimetilformamida da un p.f. 231-3°C. Su espectro I.R. es idéntico al del mismo producto racémico.

El diol esteroídico antes mencionado, presenta las siguientes características analíticas y espectroscópicas:

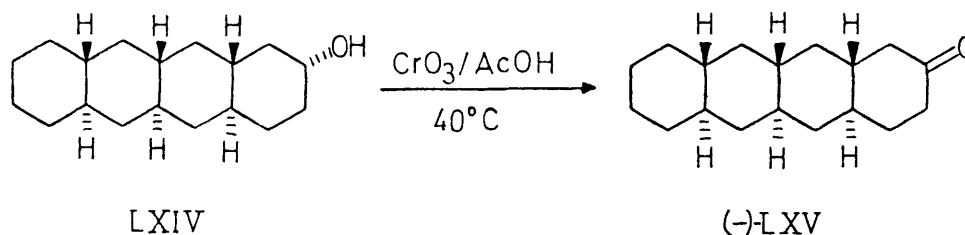
Análisis: Calculado para  $C_{20}H_{30}O_2$  : C-78,89; H-10,59

Encontrado : C-79,20 H-10,73

Espectro de masas (m/e): 304(M,11);286(M-18,6);245(22);244(100);229(20);149(20);148(31);95(24);81(20);67(21);

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$ =3320(O-H);1060 y 1040(C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

4.2.7.- (-)-(4aS,5aR,6aR,10aR,11aR,12aR)-trans-sin-trans-sin-trans-perhidronaftacen-2-ona (LXV).



--

A una disolución de 28 mg del alcohol LXIV en 14 ml de ácido acético glacial se añade otra de 15 mg de trióxido de cromo en 2 ml de ácido acético con unas gotas de agua. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos manteniendo una temperatura constante de 40°C en todo el proceso. Pasado ese tiempo se vierte sobre 25 ml de agua y el sólido marrón que sobrenada se extrae varias veces con cloroformo. Después del tratamiento habitual de los extractos orgánicos reunidos se obtiene un sólido marrón que no presenta banda de OH en I.R. y sí en cambio de C=O ( $1710\text{ cm}^{-1}$ ). Se cromatografía sobre 5 g de alúmina desactivada, usando benceno como único eluyente. La esperada cetona LXV aparece en las primeras fracciones recogidas, obteniéndose 25 mg de producto sólido blanco que se recrystaliza de acetona. P.f. 185-7°C. El rendimiento es prácticamente cuantitativo.

Su espectro I.R. resulta idéntico al de la cetona racémica correspondiente.

Rotación específica :  $\alpha_D^{23} = -23^\circ$  (o 0,13 en cloroformo).

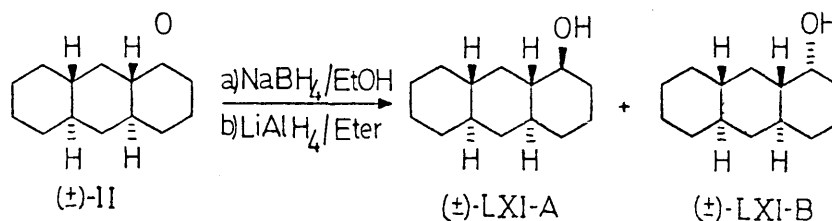
#### 4.2.8. Acetato del alcohol LXIV (LXXVII).

Se obtiene de una forma análoga a la indicada en el apartado III-4.2.2. para el acetato racémico.

A partir de 15 mg del alcohol LXIV y 0,3 ml de anhídrido acético en 2 ml de piridina, se obtienen 16 mg de producto de p.f. 207-9°C.

#### 4.3.- ENANTIOMEROS DE TRANS-SIN-TRANS-PERHIDROANTRACEN-1-ONA Y DE SUS DERIVADOS.

##### 4.3.1.- (±)-trans-sin-trans-perhidroantracen-1eq-ol (LXI-A).



#### Ensayos de reducción previos.

##### a) Reducción con $\text{NaBH}_4$ en etanol.

A una disolución de 0,4 g (1,9 mmoles) de la cetona II en 10 ml de etanol absoluto se añaden, de una vez, 60 mg de borohidruro sódico (Fluka). La mezcla de reacción resultante se agita, a temperatura ambiente, durante 24 horas, al cabo de las cuales se hidroliza vertiéndola sobre agua acidulada con ácido acético. Después del tratamiento habitual de la masa de reacción se obtienen 0,4 g de producto, sólido blanco, que no presenta absorción en I.R. a  $1710\text{ cm}^{-1}$  y si en cambio a  $3350\text{ cm}^{-1}$ . En la c.c.f. (Be:Ee::95:5) de dicho producto bruto se observan manchas con  $R_f$  muy próximos.

Su análisis por c.g.l.\* presenta dos picos, no del todo resueltos en estas condiciones, con una composición relativa, aproximada, del 50% cada uno. Por comparación con muestras auténticas (véase posteriormente) se comprueba que se trata de una mezcla de los alcoholes epímeros, ecuatorial y axial, siendo este último el de menor tiempo de retención.

\* En columna de BDS al 10%, de 1 m de longitud, a una temperatura de  $170^\circ\text{C}$ , con caudal de nitrógeno de 45 ml/min.

b) Reducción con  $\text{LiAlH}_4$  en éter absoluto.

El procedimiento operativo es análogo al indicado en el apartado III-4.2.1. para la reducción de la cetona perhidro-naftacénica I.

Una disolución de 0,3 g (1,4 mmoles) de cetona II en 20 ml de éter absoluto se trata con 60 mg (1,5 mmoles) de tetra-hidruroaluminato de litio, manteniendo la mezcla de reacción a reflujo durante dos horas.

Después del tratamiento habitual de la masa de reacción se obtienen 0,3 g de producto bruto. La reducción en estas con-diciones es completa, como muestra su espectro I.R. análisis por c.c.f. y c.g.l.

El análisis del producto bruto por c.g.l., en las mis-mas condiciones que en (a), indica que en este caso la com-posición de la mezcla obtenida es del 75% en alcohol ecuato-rial y 25% en el correspondiente isómero axial.

Procedimiento preparativo.

4,5 g (21 mmoles) de la cetona II disueltos en 300 ml de éter absoluto se reducen con 0,75 g (20 mmoles) de  $\text{LiAlH}_4$ , ca-lentando a reflujo durante dos horas. la mezcla de reacción se trata de la forma habitual en este tipo de reacciones obte-niéndose 4,5 g de producto bruto. A el se unen los 0,7 g obte-nidos en los ensayos de reducción.

El producto cristaliza de acetato de etilo, acetona, ben-ceno y éter de petróleo. Después de tres cristalizaciones suce-sivas de acetato de etilo se obtienen 2,2 g del alcohol ecuato-rial puro por c.g.l., de p.f.  $144-5^\circ\text{C}$ .

El residuo procedente de los filtrados se oxida con trió-xido de cromo en ácido acético y se repite la reducción con

$\text{LiAlH}_4$ . Este proceso de reciclado nos conduce a nuevas cantidades del isómero ecuatorial deseado.

En total se obtienen, después de sucesivas oxidaciones y reducciones, 4,1 g de alcohol ecuatorial de p.f.  $144-5^\circ\text{C}$ . Rendimiento global en dicho isómero: 79%. Dicho producto se caracteriza por sus espectros I.R., R.M.N., de Masas y análisis cuantitativo.

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$  : C-80,70; H-11,61

Encontrado : C-80,85; H-11,32

Espectro de masas (m/e): 208(M,28); 191(17); 190(M-18,100); 175(16); 161(10); 148(24); 147(23); 135(64); 134(18); 133(16); 121(37); 108(24); 95(37); 94(37); 93(21); 91(16); 81(30); 79(28); 67(40); 55(22); 41(36).

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3360(O-H); 2920; 2840; 1440; 1105; 1050; 1040(C-O); 975; 920  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  0,7-2,2(23H,m,- $\text{CH}_2$ -, -CH- y OH); 3,16(1H,s, H axial en  $\text{>CH-OH}$ ; anchura a media altura: 18 Hz).

Con el fin de aislar y caracterizar el isómero axial correspondiente, el residuo sólido (0,7 g), procedente de la eliminación del disolvente (acetato de etilo) de las últimas aguas de las recristalizaciones anteriores, se cromatografía en columna con 20 g de alúmina, eluyéndose con benceno y mezclas de benceno-éter. La composición de cada fracción se controla por c.c.f. De las primeras fracciones eluidas con benceno se recogen 0,3 g que recristalizados de éter de petróleo dan 0,2 g del mencionado alcohol axial de p.f.  $127-8^\circ\text{C}$  (puro por c.g.l.).

Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{24}O$ : : C-80,70; H-11,61

Encontrado : C-80,55; H-11,38

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}} = 3360(\text{O-H}); 2920; 2840; 1440; 1055;$   
 $995; 955; 930; 875 \text{ cm}^{-1}.$

Espectro R.M.N. ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  0,7-2,0 (23H, m,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}-$  y OH);  
3,38 (1H, s, H ecuatorial en  $>\text{CH}-\text{OH}$ ; anchura a media altura: 5 Hz).

#### 4.3.2.- Acetato del ( $\pm$ )-alcohol ecuatorial LXI-A (LXXVIII).

50 mg del alcohol LXI-A y 0,5 ml de anhídrido acético en 3 ml de piridina anhidra se agitan durante 5 horas, calentando ligeramente la masa de reacción ( $40-50^\circ\text{C}$ ). Se vierte sobre agua acidulada con HCl y se extrae con éter.

El producto bruto obtenido se cromatografía sobre 5 g de alúmina desactivada, eluyéndose el acetato con benceno. Se obtienen 45 mg de un aceite incoloro que cristaliza espontáneamente, p.f.  $51-2^\circ\text{C}$ .

Espectro I.R. ( $\text{CCl}_4$ )  $\nu_{\text{máx}} = 2920; 2860; 1735(\text{C=O}); 1450; 1370;$   
 $1245(\text{C-O}); 1130; 970 \text{ cm}^{-1}.$

Espectro R.M.N. ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  0,8-1,8 (22H, m,  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$ ); 2,0  
(3H, s,  $\text{CH}_3-\text{COO}$ ); 4,4 (1H, H axial en  
 $>\text{CH}-\text{OCOCH}_3$ ; anchura a media altura:  
18 Hz).

#### 4.3.3.- 3 $\beta$ -acetoxi-androst-5-en-17 $\beta$ -carboxilatos de trans-sin-trans-perhidroantracen-1 $\alpha$ -ilo (mezcla de diastereómeros).

Se procede de forma análoga a la indicada para la esterificación del alcohol perhidronaftacénico LXII-A (Apartado III-4.2.3.).



El cloruro del ácido 3 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^5$ -etiénico (LVI) se prepara a partir de 3,5 g (9,7 mmoles) de ácido y 14 ml de cloruro de tionilo, agitando, a temperatura ambiente durante 14 horas, y eliminando el exceso de reactivo a vacío.

Al cloruro de ácido anterior, disuelto en 35 ml de piridina, se añaden, a temperatura ambiente, 1,4 g (6,7 mmoles) del alcohol LXI-A disueltos en 25 ml de piridina (para la total disolución es preciso calentar suavemente). La mezcla de reacción se deja a reflujo durante 16 horas. Una vez fría se vierte sobre una disolución, enfriada con hielo, de 70 ml de ácido clorhídrico concentrado en 250 ml de agua. El sólido marrón, sobrenadante en su mayor parte, se extrae con éter. Después de tratar los extractos reunidos de la forma habitual y eliminar el disolvente a vacío se obtienen 5 g de un aceite marrón, muy viscoso, que cristaliza en parte al cabo de unas horas.

El producto bruto anterior, disuelto en benceno, se pasa a través de una columna con 210 g de alúmina. La mezcla de ésteres diastereómeros se eluye con benceno desde las primeras fracciones.

No se observa separación entre los diastereómeros por c. c. f. Reunidas todas las fracciones en las que el éster es el único componente y eliminando el disolvente se obtienen 3 g de sólido débilmente amarillento, que funde en un intervalo de 130-83°C. Rendimiento: 81%.

Esta misma reacción se realizó varias veces con resultados similares.

#### 4.3.4.- Cristalización fraccionada.

##### a) Ensayos previos:

La mezcla de ésteres diastereómeros, procedente de la

cromatografía anterior, resulta soluble en frío en benceno y en cloroformo.

En acetato de etilo es moderadamente soluble en frío y muy soluble en caliente.

En acetona y etanol es muy poco soluble en frío y bastante a la temperatura de ebullición del disolvente.

Por último, en éter de petróleo es prácticamente insoluble en caliente.

No es preciso el empleo de mezclas de disolventes dado que el acetato de etilo y la acetona nos proporcionan resultados satisfactorios.

b) Procedimiento preparativo.

Se utiliza la misma sistemática antes aludida para la cristalización fraccionada de los ésteres del alcohol tetra-cíclico (apartado III-4.2.5.).

7 g de la mezcla de ésteres diastereómeros, purificada por cromatografía en columna, de p.f. 130-83°C, se recristalizan dos veces de acetato de etilo (en nevera durante 10 horas), utilizando una cantidad de disolvente doble de la mínima necesaria para disolver la mezcla a ebullición. Se obtiene 1 g de producto cristalino de p.f. 185-95°C, que después de 5 nuevas cristalizaciones en acetona (14 horas a temperatura ambiente) nos permite llegar a un producto de p.f. 194-6°C, que permanece inalterado en las dos últimas cristalizaciones. Dicho punto de fusión no varía al recrystalar el producto de etanol absoluto. Se recogen 0,41 g de uno de los ésteres diastereómeros al que denominamos  $\alpha$  (fracción  $\alpha_1$ ).

Con todos los residuos procedentes de las aguas madres de las cristalizaciones en acetona reunidos (0,48 g), se si-

que un ciclo similar de cristalizaciones, obteniéndose 0,15 g de producto de p.f. 191-5°C (fracción  $\alpha_2$ ). De este producto se obtienen sus cifras analíticas y espectros I.R. y R.M.N., dados más adelante.

En las aguas madres, procedentes de la primera cristalización en acetato de etilo de la mezcla inicial,  $A_1$ , después de 15 días, aparecen cristales. Se separan, quedando 0,71 g de agujas de p.f. 187-94°C y un filtrado,  $A_1^1$ . Después de recrystalizar el sólido anterior cuatro veces de acetato de etilo (14 horas en nevera) se obtienen 0,34 g más del diastereómero  $\alpha$  con idéntico p.f. 194-6°C (fracción  $\alpha_3$ ).

El filtrado  $A_1^1$ , se concentra ligeramente (hasta 35 ml) y se deja estar. Después de 14 días aparecen en su seno unas pocas agujas, análogas a las obtenidas del filtrado  $A_1$  anterior, y unas masas sólidas esféricas que, tras la filtración, se separan de las agujas manualmente. Este nuevo sólido (0,7 g) se recrystaliza cinco veces sucesivas en acetona (12 horas en nevera), obteniéndose 0,31 g de escamas de p.f. 160,5-2°C. Las dos últimas cristalizaciones no alteran el p.f. Se trata del otro éster diastereómero, al que denominamos  $\beta$

Diastereómero  $\alpha$  (fracción  $\alpha_2$ ):

Análisis: Calculado para  $C_{36}H_{56}O_4$  : C-78,21; H-10,21

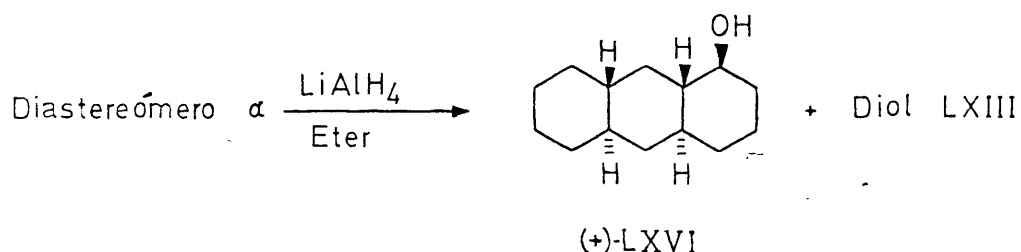
Encontrado : C-78,14; H- 9,85

Espectro I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$ =2940;2920;2850;1735( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ );1720 ( $\text{C=O}$ );1250( $\text{C-O}$ );1190;1170;1150;1035  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro R.M.N. ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  0,5-2,7(3H,m,- $\text{CH}_2\text{-}$  y - $\text{CH-}$ ); 0,7 (3H,s, $\text{CH}_3$  en C-13);1,0(3H,s, $\text{CH}_3$  en C-10); 2,0(3H,s, $\text{CH}_3\text{-COO}$ );4,5(2H,s, H axiales en  $\text{>CH-OCOR}$ ; anchura a media altura: 22 Hz); 5,36(1H,s, H etilénico en C-6).

Las fracciones  $\alpha_1$  y  $\alpha_3$ , obtenidas en distintas circunstancias en la cristalización fraccionada anterior, pero de idéntico p.f., se someten luego a escisión reductora por separado a fin de confirmar que nos conducen al alcohol LXVI con el mismo grado de pureza óptica.

4.3.5.- (+)-(1S,4aS,8aR,9aS,10aR)-trans-sin-trans-perhidroantra-  
cen-1-ol (LXVI).



a) Reducción de  $\alpha_1$ .

A una disolución de 0,48 g (0,87 mmoles) del éster  $\alpha_1$  en 70 ml de éter anhidro se añaden, con agitación 0,36 g (9,5 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. La mezcla de reacción se deja a reflujo durante 16 horas, destruyendo finalmente el exceso de reactivo con etanol. Se hidroliza dicha mezcla con 100 ml de ácido clorhídrico al 5%. Después de extraer con éter, lavar los extractos con agua y secar con sulfato sódico anhidro, se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose 340 mg de la mezcla de alcoholes.

Los 340 mg anteriores, suspendidos en benceno, se cromatografían sobre 20 g de alúmina desactivada al 3% con agua. El alcohol tricíclico esperado LXVI se eluye con benceno y benceno-éter (95:5), obteniéndose una vez eliminado el disolvente 155 mg de p.f. 181-3°C. Rendimiento: 87%.

Dicho producto recrystaliza de acetato de etilo. P.F. 182-3°.

b) Reducción de  $\alpha_3$ .

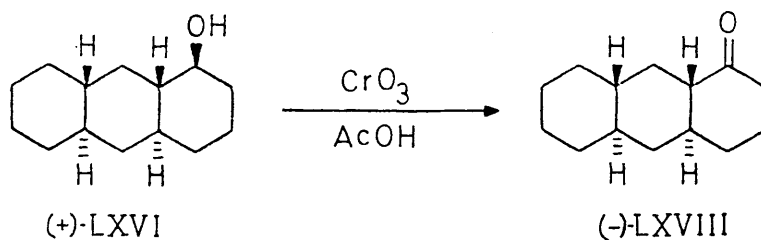
0,39 g (0,7 mmoles) del éster  $\alpha_3$  en 60 ml de éter se reducen con 0,32 g (8,4 mmoles) de hidruro de litio y aluminio, a reflujo durante 16 horas. Tras el aislamiento habitual se obtienen 135 mg de alcohol de p.f. 181-3°C, que recrystalizado de acetato de etilo estabiliza su p.f. en 182-3°C. Rendimiento: 93%.

Se reunen ambos productos, procedentes de (a) y (b), y se recrystalizan de acetona. P.f. 182-3°C.

Su espectro I.R. es idéntico al del correspondiente alcohol racémico.

Rotación específica:  $[\alpha]_D^{23} = + 43,6^\circ$  (c 0,24 en cloroformo).

4.3.6.- (-)(4aS,8aR,9aS,10aR)-trans-sin-trans-perhidroantra-  
cen-1-ona (LXVIII).



A una disolución de 45 mg del alcohol LXVI en 5 ml de ácido acético glacial se añade otra de 25 mg de trióxido de cromo en 4 ml de ácido acético y unas gotas de agua. La mezcla de reacción se deja agitando, a temperatura ambiente, durante 16 horas. Se diluye con agua y se extrae con éter. Des-

pués de lavar varias veces con agua, disolución saturada de bicarbonato sódico y nuevamente con agua, los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y el producto bruto obtenido (45 mg) se cromatografía a través de 5 g de alúmina. Se eluye con benceno, obteniéndose 45 mg de producto, sólido blanco, que recrystaliza de éter de petróleo (3 ml) en nevera. Se obtienen 30 mg de p.f. 111,5-113°C. Una nueva cristalización no altera su p.f.

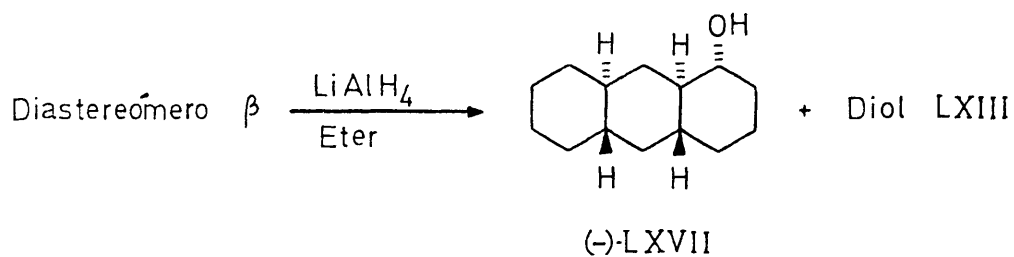
Rotación específica:  $[\alpha]_D^{23} = -14,6^\circ (c\ 0,32\ \text{en cloroformo})$ .

#### 4.3.7.- Acetato del (+) alcohol LXVI (LXXIX).

Se agita durante 15 horas, a temperatura ambiente, una disolución de 20 mg del (+) alcohol LXVI en 2 ml de piridina anhidra y 0,4 ml de anhídrido acético. Se aísla el producto bruto como en III-4.3.2.

Se obtienen 20 mg de un aceite claro que cristaliza. P.f. 58-9°C.

#### 4.3.8.- (-)-(1R,4aR,8aS,9aR,10aS)-trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ol (LXVII).

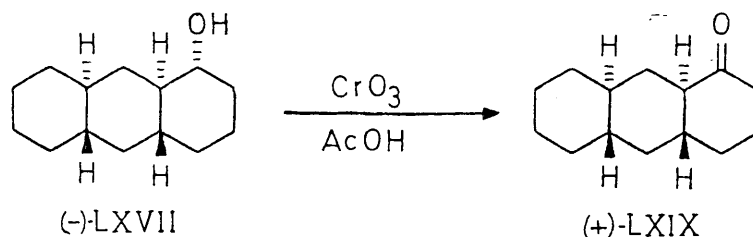


Se procede de forma análoga a la indicada para el diastereómero  $\alpha$ , en el apartado III-4.3.5.

Se reducen 0,35 g (0,6 mmoles) del éster  $\beta$  en 80 ml de éter anhidro con 0,3 g (7,9 mmoles) de hidruro de litio y aluminio, a reflujo durante 17 horas, obteniéndose, después de cromatografiar el producto bruto, 120 mg de alcohol LXVII. Rendimiento: 92%. Se recrystaliza de acetona (15 ml), recuperándose 90 mg de p.f. 182-3°C, inalterado después de dos nuevas cristalizaciones.

Rotación específica:  $[\alpha]_D^{23} = -45,8^\circ$  (c 0,24 en cloroformo).

4.3.9.-(+)-(4aR,8aS,9aR,10aS)-trans-sin-trans-perhidroantra-  
cen-1-ona (LXIX).



50 mg de alcohol LXVII en 5 ml de ácido acético glacial se oxidan con 30 mg de trióxido de cromo en 4 ml de ácido acético con unas gotas de agua, de forma análoga a su enantiómero LXVI (apartado III-4.3.6.)

Se obtienen, después de cromatografiar el producto bruto, 45 mg de un sólido blanco de p.f. 111,5-113°C.

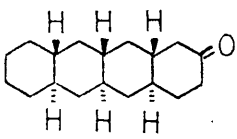
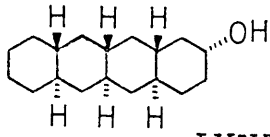
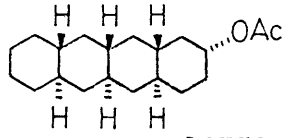
Rotación específica:  $[\alpha]_D^{23} = +14,3^\circ$  (c 0,16 en cloroformo).

## 5. ESPECTROS DE DICROISMO CIRCULAR.

Las curvas de dicroismo circular fueron registradas en sendas soluciones de n-hexano, dioxano, acetonitrilo, metanol y trifluoretanol (THF), todos ellos de grado espectroscópico, con concentraciones aproximadas del 0,04%, en Dicrografos Roussel-Jouan 185 y/o Cary 61. Los valores de  $\Delta\epsilon$  y  $\lambda_{\text{máx}}$  determinados con ámbos instrumentos resultaron idénticos. Los aparatos pertenecen al Chemistry Department, Westfield College, Universidad de Londres, en colaboración con el cual se realiza esta investigación.

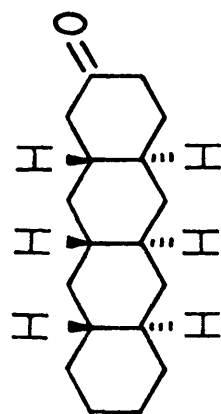
Las Tablas adjuntas IX y X recogen los valores de  $\Delta\epsilon$  y  $\lambda_{\text{máx}}$  obtenidos para los diferentes compuestos ópticamente activos preparados. Asimismo, en las figuras 7-12 aparecen representadas las curvas de C. D. correspondientes.

Tabla IX

| Compuesto                                                                                     | $[\alpha]_D^{23}$ | $\Delta\epsilon(\lambda)$                                          |                          |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----|
|                                                                                               |                   | n-Hexano                                                           | Metanol                  | TFE |
| <br>LXV    | -23°              | +2,00(190)<br>-1,30(289)<br>-1,55(298)<br>-1,35(307)<br>-0,70(318) | +1,38(198)<br>-2,05(291) |     |
| <br>LXIV   |                   | Insoluble                                                          | Insoluble                |     |
| <br>LXXVII |                   | *                                                                  | *                        | *   |

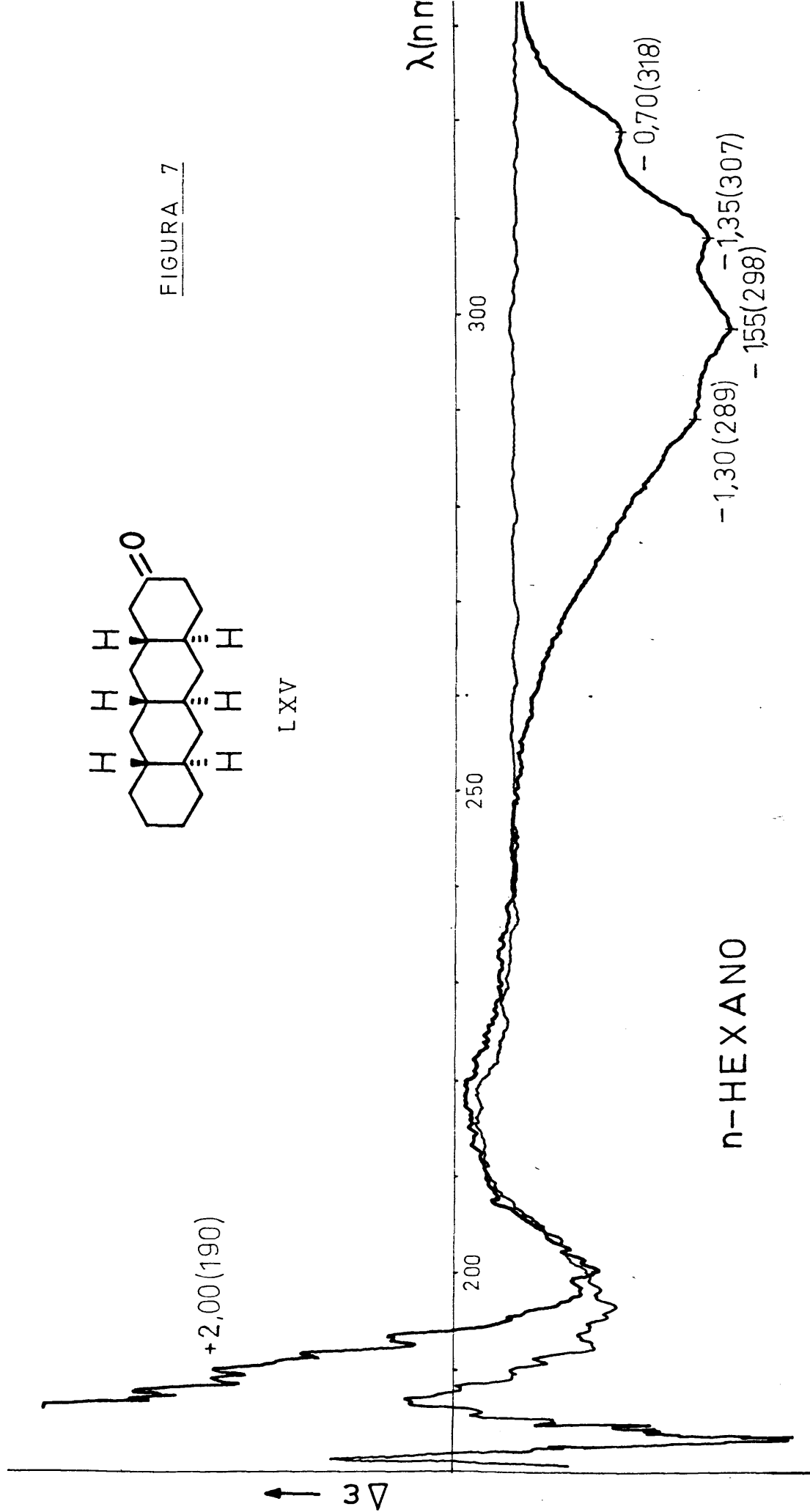
\* No detectado.

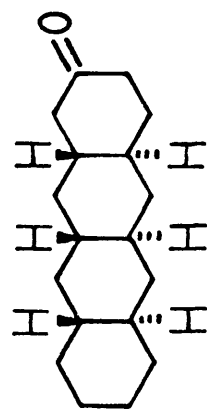




LXV

FIGURA 7





LXV

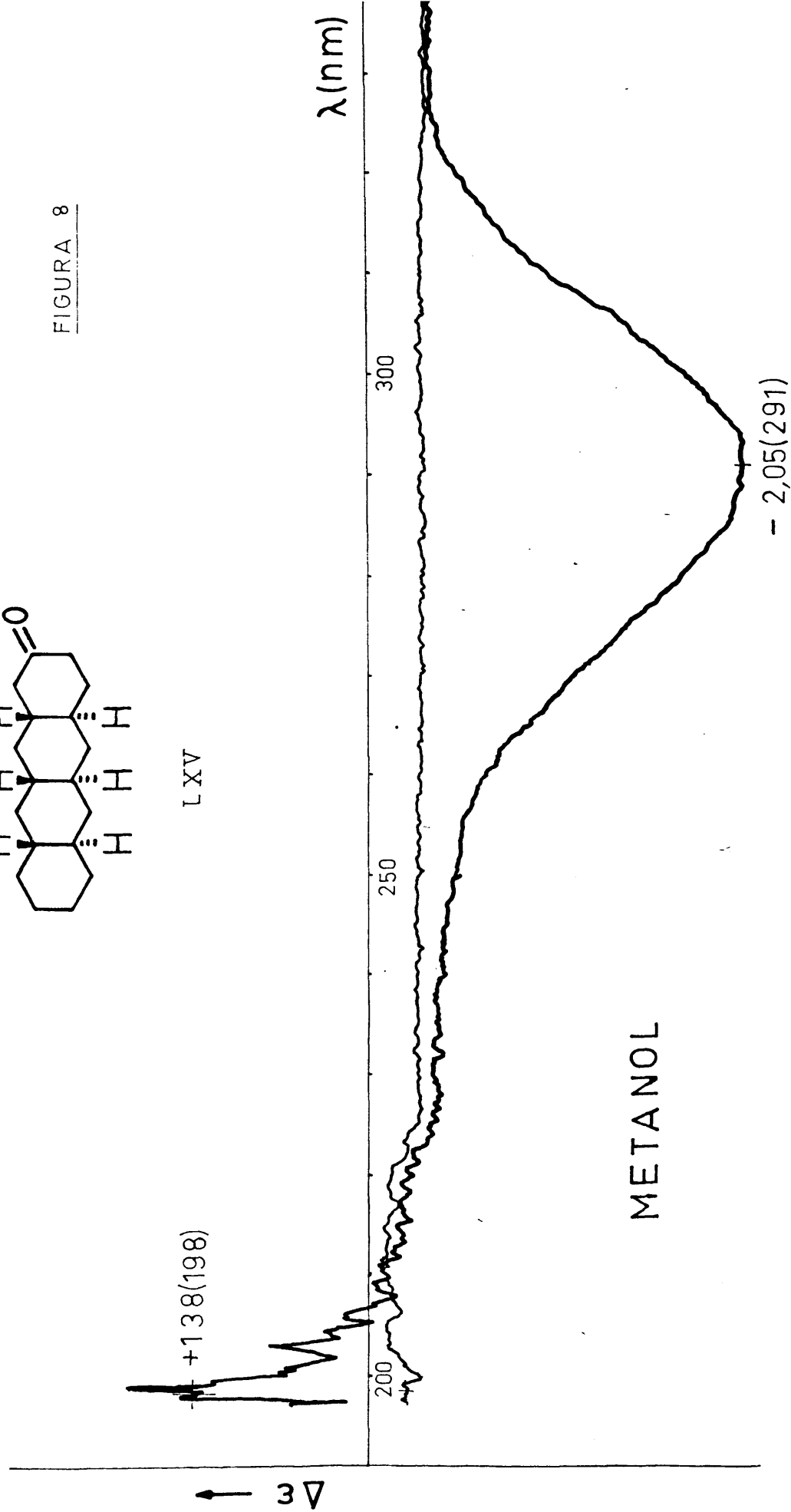
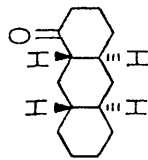
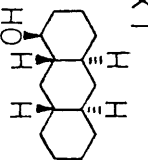
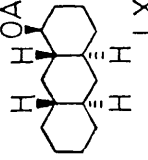
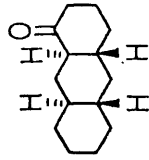
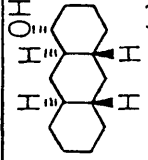
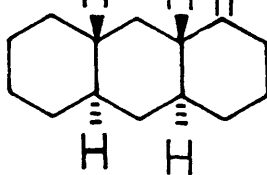


FIGURA 8

Tabla X

| Compuesto                                                                                      | $[\alpha]_D^{23}$ | $\Delta\epsilon$ ( $\lambda$ )                                     |                                                      |                                                                                  |                          |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                                |                   | n-Hexano                                                           | Dioxano                                              | Acetonitrilo                                                                     | Metanol                  | TFE                      |
| <br>LXVIII  | -14,6°            | +3,89(187)<br>+0,60(286)<br>+0,76(295)<br>+0,70(304)<br>+0,39(314) | +0,76(284)<br>+0,90(293)<br>+0,84(298)<br>+0,46(310) | +0,21(186)<br>+0,10(193)<br>+0,60(279)<br>+0,82(291)<br>+0,82(297)<br>+0,47(309) | -0,19(196)<br>+1,01(290) | -1,90(188)<br>+1,26(283) |
| <br>LXVI    | +43,5°            | No detectado                                                       |                                                      |                                                                                  | No detectado             |                          |
| <br>LXXIX   |                   |                                                                    |                                                      |                                                                                  | -0,81(208)               |                          |
| <br>LXIX   | +14,3°            | -3,80(187)<br>-0,64(286)<br>-0,75(294)<br>-0,68(304)<br>-0,36(315) | -0,73(285)<br>-0,86(293)<br>-0,84(299)<br>-0,46(310) | -0,78(190)<br>-0,31(196)<br>-0,71(284)<br>-0,84(290)<br>-0,83(297)<br>-0,44(309) | +0,36(196)<br>-1,06(290) | +2,07(187)<br>-1,17(283) |
| <br>LXVII | -45,8°            | No detectado                                                       |                                                      |                                                                                  | No detectado             |                          |



LXVIII

DIOXANO

+ 0,90  
(293) + 0,84(298)  
+ 0,76  
(284)

+ 0,46(310)

CH<sub>3</sub>-C≡N

+ 0,82 + 0,82  
(291) (297)  
+ 0,60  
(279)

+ 0,47(309)

Δ<sub>ε</sub> ↑

200

250

300

λ(nm)

+ 1,01(290)

CH<sub>3</sub>OH

- 0,19(196)

FIGURA 9

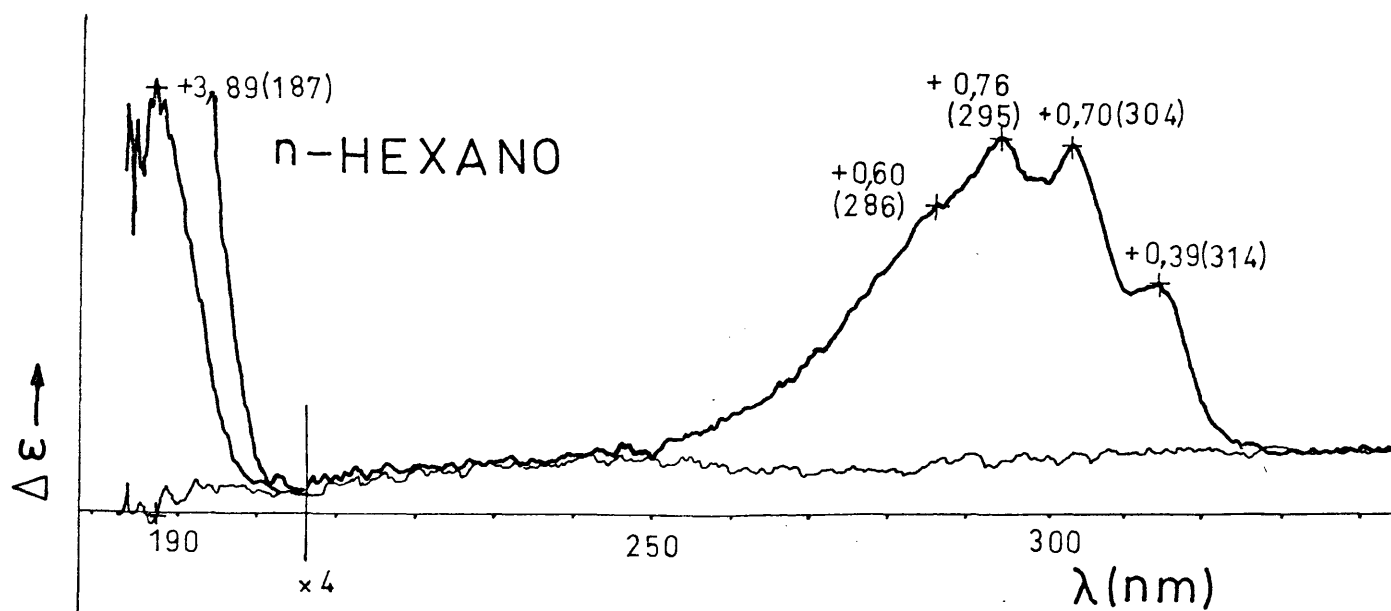
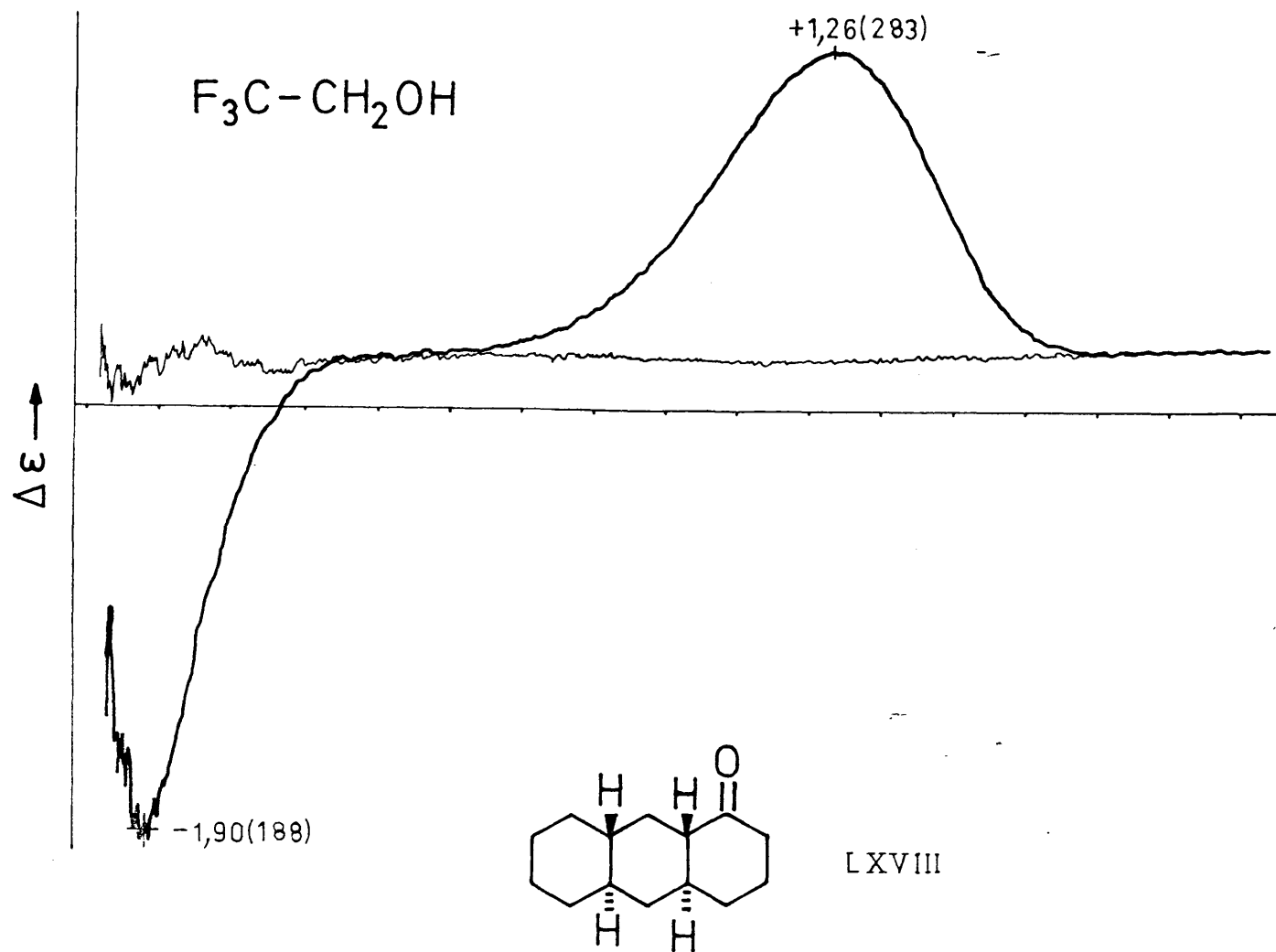
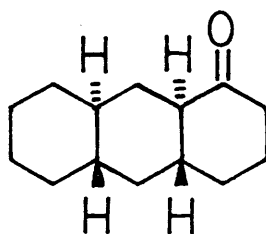
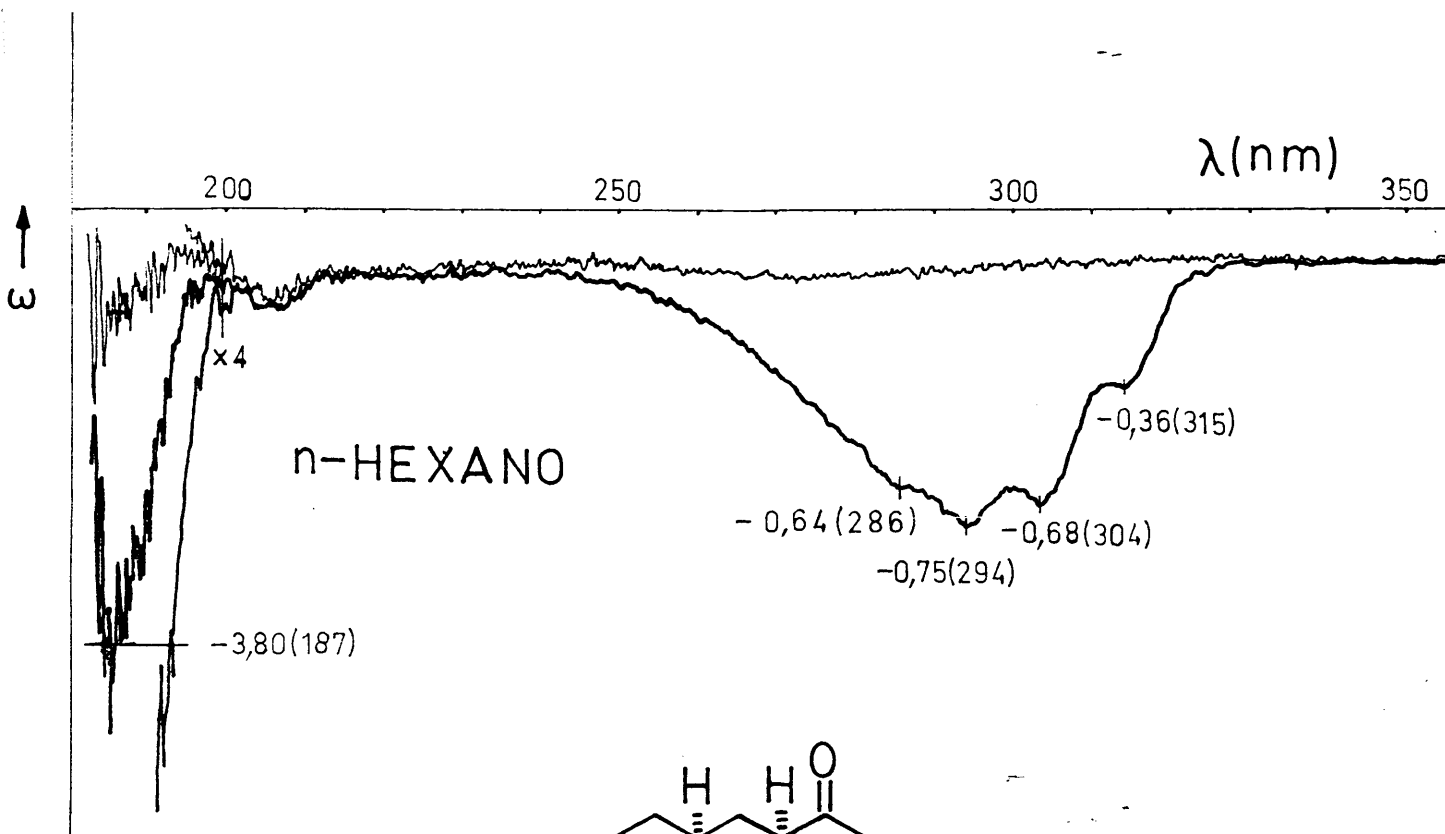
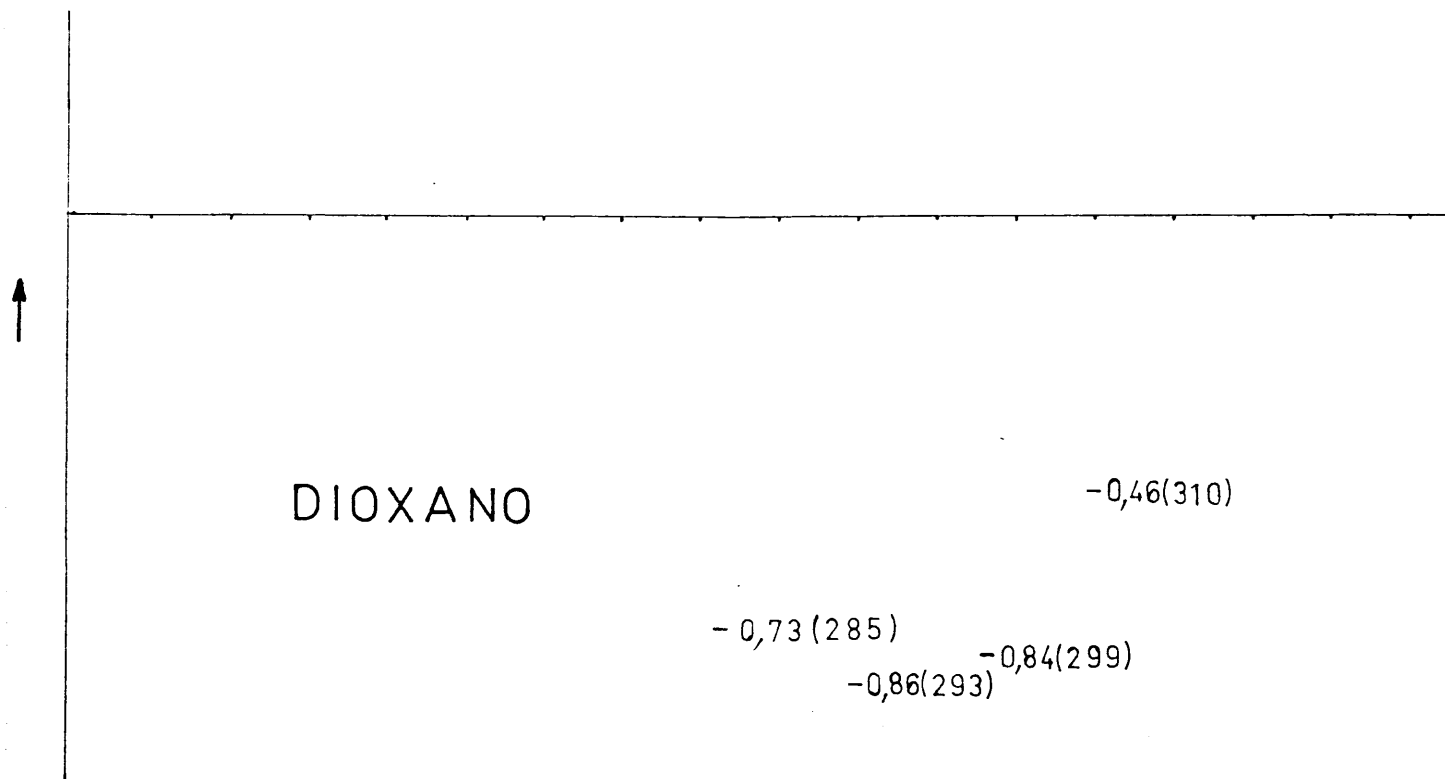


FIGURA 10



LXIX

FIGURA 11



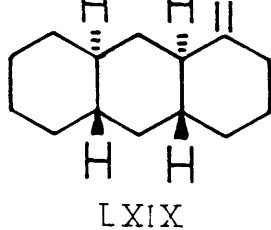
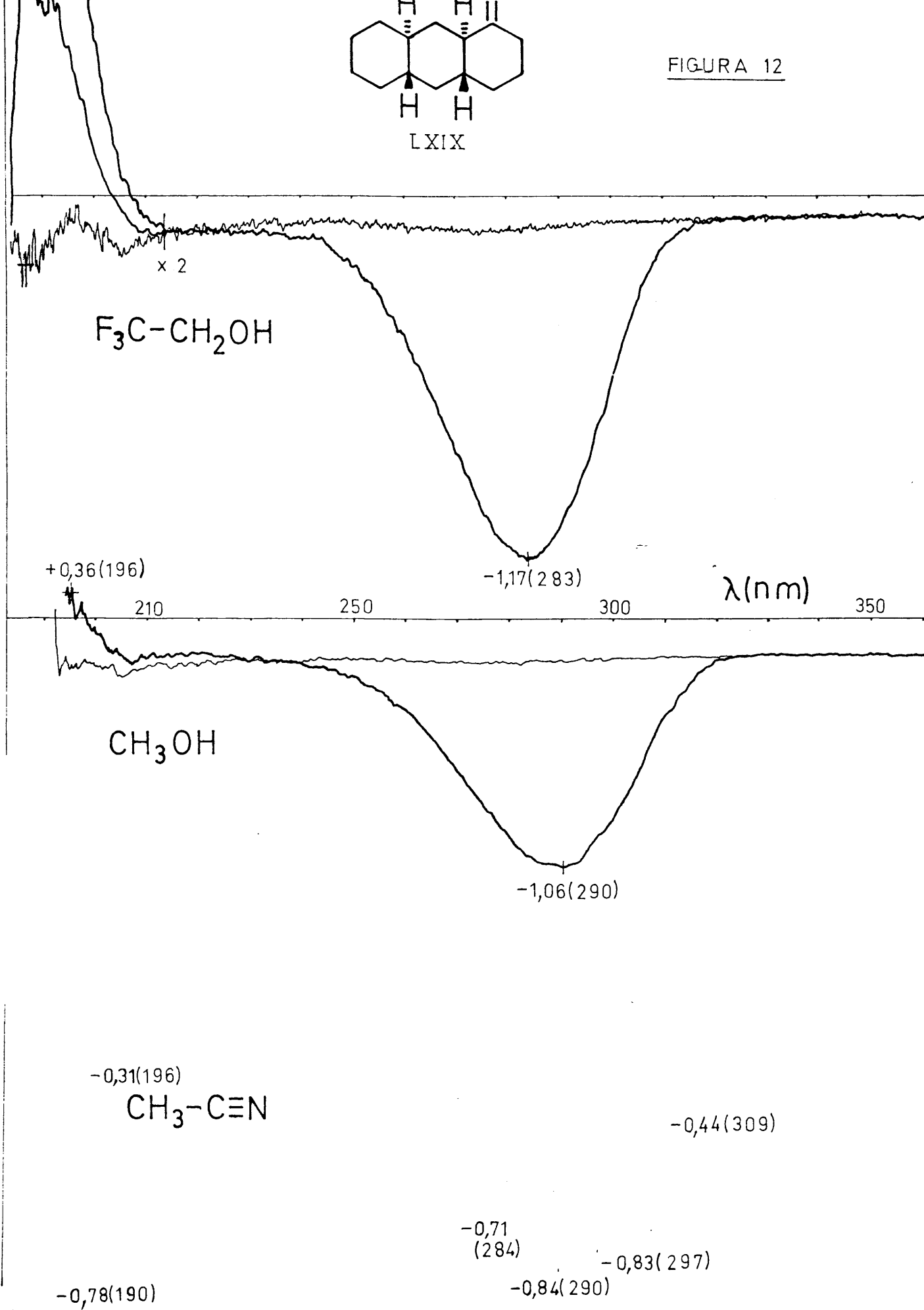


FIGURA 12



#### IV

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES



## RESUMEN Y CONCLUSIONES

Con el propósito de ser utilizadas como compuestos modelo en el estudio de relaciones cuantitativas estructura - propiedades quirópticas dentro de la serie de decalona extendida todo-trans, hemos llevado a cabo la obtención de algunas cetonas policíclicas de este tipo en forma racémica, que posteriormente fueron objeto de resolución óptica y finalmente estudiadas por dicroísmo circular.

1. Se han sintetizado por primera vez las siguientes cetonas racémicas.
  - ( $\pm$ )-trans-sin-trans-sin-trans-2-perhidronaftacenona (I).
  - ( $\pm$ )-trans-sin-trans-1-perhidroantracenona (II).
  - ( $\pm$ )-trans-anti-trans-2-perhidrofenantrenona (III).
2. En las síntesis de estas cetonas se han preparado como productos intermedios, todos ellos descritos por primera vez, los siguientes compuestos:
  - ( $\pm$ )-4,4 $\alpha$ ,5,5 $\alpha$ ,6,6 $\alpha$ ,7,8,9,10,10 $\beta$ ,11,11 $\beta$ ,12-tetradecahidro-2(3H)-naftacenona (XXVII).
  - ( $\pm$ )-(1 $\xi$ ,9 $\alpha\xi$ )-epoxi-3,4,4 $\alpha$ ,5,6,7,8,8 $\beta$ ,9,9 $\alpha\xi$ ,10,10 $\alpha$ -dodecahidro-2(1H)-antracenona (XXVIII). (Mezcla de diastereómeros).
  - ( $\pm$ )-1-hidroxi-4,4 $\alpha$ ,5,6,7,8,8 $\beta$ ,9,10,10 $\alpha$ -dcahidro-2(3H)-antracenona (XXXI).
3. En un intento de disponer de una ruta sintética alternativa de cetonas saturadas policíclicas de base antracénica y naftacénica, se han preparado las siguientes dienonas:
  - 4,4 $\alpha$ ,5,6,7,8,10,10 $\alpha$ -octahidro-2(3H)-antracenona (XLI).
  - 4,4 $\alpha$ ,5,5 $\alpha$ ,6,6 $\alpha$ ,7,8,9,10,10 $\beta$ ,11-dodecahidro-2(3H)-naftacenona (XXII).

La dienona hidroantracénica (XLI), ya descrita, se preparó por un procedimiento no descrito anteriormente y con un rendimiento ostensiblemente superior.

La dienona hidronaftacénica se describe por vez primera.

Asimismo, en la síntesis de dichas dienonas tricíclica XLI y tetracíclica XXII se han aislado, respectivamente, las trienonas siguientes:

- 4,4 $\alpha$ ,5,5 $\alpha$ ,6,6 $\alpha$ ,7,8,9,10-decahidro-naftacen-2(3H)-ona (XLVI).
- 4,4 $\alpha$ ,5,5 $\alpha$ ,6,6 $\alpha$ ,7,7 $\alpha$ ,8,9,10,11,11 $\beta$ ,12-tetradecahidropentacen-2(3H)-ona (XLVII).

4. La reducción de la dienona tetracíclica XXII con sodio/n-propanol ha conducido a una mezcla compleja de productos de difícil separación y problemática caracterización, dada la complejidad estereoquímica potencial que, en principio, se presenta en estos compuestos en los que se crean dos nuevos centros asimétricos.

A la vista de los resultados globales obtenidos tanto en la preparación de las dienonas XLI y XXII como en la reducción de esta última, puede concluirse que el procedimiento, que en última instancia debía conducir a la cetona saturada I, no es adecuado.

5. La reducción de la cetona tetracíclica I con hidruro de litio y aluminio ha conducido a una mezcla de alcoholes epímeros en la que predomina el isómero ecuatorial (88%).

Asimismo, la reducción de la cetona tricíclica II con hidruro de litio y aluminio ha conducido a una mezcla de los correspondientes alcoholes epímeros, con un porcentaje en isómero ecuatorial del 75%, mientras que la reducción con borohidruro sódico conduce a una mezcla aproximadamente equimolecular de ambos epímeros.

Todos estos alcoholes, axiales y ecuatoriales, se describen por vez primera.

6. La resolución óptica de las cetonas I y II, efectuada por vía indirecta a través de sus OH-eq alcoholes, por recristalización fraccionada de la mezcla de ésteres diastereómeros obtenidos con ácido  $3\beta$ -acetoxi- $\Delta^5$ -etiénico (LVI), nos ha permitido preparar los siguientes compuestos en estado de pureza óptica:
- (2R,4aS,5aR,10aR,11aR,12aR)-trans-sin-trans-sin-trans-perhidronaftacen-2-ol (LXIV).
  - (-)-(4aS,5aR,6aR,10aR,11aR,12aR)-trans-sin-trans-sin-trans-perhidronaftacen-2-ona (LXV).
  - (+)-(1S,4aS,8aR,9aS,10aR)-trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ol (LXVI).
  - (-)-(1R,4aR,8aS,9aR,10aS)-trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ol (LXVII).
  - (-)-(4aS,8aR,9aS,10aR)-trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ona (LXVIII).
  - (+)-(4aR,8aS,9aR,10aS)-trans-sin-trans-perhidroantracen-1-ona (LXIX).

Todos estos compuestos, como asimismo los acetatos de los alcoholes tetracíclico LXIV y tricíclico LXVI, han sido preparados por vez primera.

Las configuraciones absolutas que se indican se deducen de los signos de los respectivos efectos Cotton.

7. Si se comparan los valores de  $\Delta\epsilon$  observados para la cetona tetracíclica LXV con los de su ciclohomóloga tricíclica referible se observa un incremento en valor absoluto de  $\Delta\epsilon$  de aproximadamente 0,2 unidades. La magnitud de este incremento está en concordancia con la esperada para la adición de un anillo extra respecto de (-)-XVI, que supone un incremento del zig-zag primario en dos nuevos enlaces C-C, que pasa a estar constituido por 7 en lugar de los 5 originales.

8. Los valores de  $\Delta\epsilon$  observados para la cetona tricíclica LXVIII no difieren de manera significativa con los observados en la trans-1-decalona (LXX), lo que viene a confirmar que el nuevo anillo, introducido linealmente respecto de su ciclohomólogo bicíclico, no influye sobre el valor de  $\Delta\epsilon$  observado para dicha cetona bicíclica LXX. Esto era, por otra parte, presumible dado que los enlaces del nuevo anillo no alteran el zig-zag primario de enlaces ya existente, que está constituido únicamente por dos enlaces C-C.
9. Para la cetona tricíclica LXV se observa un cambio de signo del efecto Cotton, para un mismo disolvente, al pasar de la transición de longitud de onda corta ( $n \rightarrow \sigma^*$ ) a la de mayor longitud de onda ( $n \rightarrow \pi^*$ ).
10. Existe una gran concordancia entre los datos obtenidos para las cetonas enantiómeras tricíclicas, LXVIII y LXIX y los de 4-oxo-19-nor-5 $\alpha$ -esteroides en la región de 185-195 nm (transición  $n \rightarrow \sigma^*$ ).  
  
Asimismo es de destacar el cambio de signo observado en el valor de  $\Delta\epsilon$  ( $n \rightarrow \sigma^*$ ) al pasar de un disolvente no polar a otro muy polar.
11. El alcohol tetracíclico LXIV, por ser insoluble en todos los disolventes orgánicos comunes, no pudo ser estudiado por D.C.. Su acetato correspondiente no presenta dicroísmo apreciable.
12. Los alcoholes tricíclicos enantiómeros LXVI y LXVII tampoco presentan dicroísmo apreciable. La curva de D.C. del acetato derivado del alcohol LXVI concuerda bien con la de un 4 $\alpha$ -acetoxi-19-nor-5 $\alpha$ -esteroide del que puede considerarse su "quasi-enantiómero".

V

B I B L I O G R A F I A

## B I B L I O G R A F I A

1. W.S. RAPSON and R. ROBINSON, J. Chem. Soc., 1285 (1935).
2. E.C. DU FEU, F.J. Mc QUILLIN and R. ROBINSON, Ibid, 53 (1937).
3. G. STORK, Pure Appl., Chem., 9, 131 (1964).
4. L. VELLUZ, J. VALLS, G. NOMINE, Angew. Chem., 77, 185 (1965).
5. I. V. TORGOV, Pure Appl. Chem., 6, 525 (1963).
6. B. P. MUNDY, J. Chem. Ed., 50, 110 (1973).
7. E. WEUKERI et al., J. Am. Chem. Soc., 86, 2038 (1964).
8. S. DANISHEFSKY, P. CAIN and A. NAGEL, Ibid, 97, 380 (1975).
9. H. O. HOUSE, Modern Synthetic Reactions, 2nd Edit., W. A. Benjamin Inc., Menlo Park, California (1972).
10. E. D. BERGMANN, D. GINSBURG and R. PAPPO, Organic Reactions, 10, 179 (1959).
11. I. H. BREWSTED and E. L. ELIEL, Ibid, vol. VII, pp 99-197.
12. D. A. H. TAYLOR, J. Chem. Soc., 3319 (1961).
13. A. R. PINDER and R. A. WILLIAMS, Ibid, 2773 (1963).
14. T. G. HALSALL, D. W. THEOBALD and K. B. WALSHAW, Ibid, 1029 (1964).
15. D. W. THEOBALD, Tetrahedron, 22, 2869 (1966).
16. J. W. CORNFORTH and R. ROBINSON, J. Chem. Soc., 1855 (1949).
17. F. H. HOWELL and D. A. H. TAYLOR, Ibid, 1248 (1958).
18. G. STORK, A. MEISELS and J. E. DAVIES, J. Am. Chem. Soc., 85, 3419 (1963).
19. J. A. MARSHALL and W. I. FANTA, J. Org. Chem., 29, 2501 (1964).

20. P. S. ADAMSON, F. J. Mc. QUILLIN, R. ROBINSON and J. L. SIMONSEN, J. Chem. Soc., 1576 (1937).
21. M. E. KUEHNE, Synthesis, 510 (1970).
22. J. SMUSZKOVICZ, Adv. Org. Chem., 4, 1 (1963).
23. A. G. COOK, Enamines : Synthesis, Structure and Reactions, Marcel Dekker, New York, 1969.
24. K. BLAHA and O. CERVINKA, Adv. Heterocyclic. Chem., 6, 147 (1966).
25. G. STORK et al., J. Am. Chem. Soc., 85, 207 (1963).
26. G. STORK and M. E. JUNG, Ibid, 96, 3682 (1974).
27. G. STORK, S. DANISHEFSKY and M. OHASHI, Ibid, 89, 5459 (1967).
28. (a) I. N. NAZAROV and S. I. ZAV'YALOV, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk 300 (1952).  
(b) N. L. WENDLER and H. L. STATES, U. S. patent 2,542,223; [Chem. Abstr., 45, 7599 (1951)]  
(c) Org. Syntheses, Coll. 5, 486 (1973).
29. R. SELVARAJAN, J. P. JOHN et al., Tetrahedron, 25, 5517 (1969).
30. V. PRELOG and M. ZIMMERMANN, Helv. Chim. Acta, 32, 2360 (1949).
31. J. D. METZGER, M. W. BAKER and R. J. MORRIS, J. Org. Chem., 37, 789 (1972).
32. R. D. SANDS, Ibid, 28, 1710 (1963).
33. R. B. WOODWARD et al., J. Am. Chem. Soc., 74, 4223 (1952).
34. E. J. COREY and S. NOZOE, Ibid, 85, 3527 (1963).
35. A. P. KRAPCHO et al., Org. Synth., 47, 20 (1967).
36. S. BOATMAN, T. M. HARRIS and C. R. HAUSER, Ibid, 48, 40 (1968).

37. R. B. TURNER, D. E. NETTLETON, Jr. and R. FEREBEE, J. Am. Chem. Soc., 78, 5923 (1956).
38. W. S. JOHNSON and H. POSVIC, Ibid, 69, 1361 (1947).
39. A. J. BIRCH and R. ROBINSON, J. Chem. Soc, 501 (1944).
40. D. J. FRANCE, J. J. HAND and M. LOS, Tetrahedron, 25, 4011 (1969); J. Org. Chem., 35, 468 (1970).
41. W. S. JOHNSON et al., J. Am. Chem. Soc., 84, 2181 (1962).
42. R. E. IRELAND and J. A. MARSHALL, J. Org. Chem., 27, 1615 (1962).
43. H. GRASSOF, Z. Physiol. Chem., 223-249 (1934).
44. (a) A. BUTENANDT, K. TSCHERNING and G. HANISCH, Ber., 68, 2097 (1935).  
(b) E. BERGMAN, R. IKAN, Bull. Soc. Chim. France, 290 (1957).
45. (a) A. BUTENANDT and G. FLEISCHER, Ber., 68, 2097 (1935).  
(b) R. L. AUGUSTINE, J. Org. Chem., 23, 1853 (1958)
46. W. B. REUFROW and J. W. CORNFORTH, J. Am. Chem. Soc., 75, 1347 (1953).
47. W. S. JOHNSON et al., Ibid, 75, 2275 (1953).
48. C. DJERASSI, G. ROSENKRANZ, O. MANCERA and F. SONDHEIMER, Ibid, 75, 1285 (1953).
49. F. SONDHEIMER, O. MANCERA, G. ROSENKRANZ and C. DJERASSI, Ibid, 74, 2696 (1952).
50. C. DJERASSI, W. FRICK, G. ROSENKRANZ and F. SONDHEIMER, Ibid, 75, 3496 (1953).
51. D. K. BANERJEE, S. CHATTERJEE and S. P. BHATTACHARYA, Ibid, 77, 408 (1953).



52. D. H. R. BARTON and C. H. ROBINSON, J. Chem. Soc., 3045 (1954).
53. (a) G. STORK and S. D. DARLING, J. Am. Chem. Soc., 82, 1512 (1960).  
(b) G. STORK and S. D. DARLING, *Ibid*, 86, 1761 (1964).
54. M. E. JUNG, Tetrahedron, 32, 3 (1976).
55. R. E. GAWLEY, Synthesis, 12, 777 (1976).
56. F. FERNANDEZ, D. N. KIRK and M. SCOPES, J. Chem. Soc., Perkin Trans-1, 18, (1974).
57. H. O. HOUSE and W. GIESE, J. Am. Chem. Soc., 92, 2800 (1970).
58. M. N. MITRA, W. H. ELLIOT, J. Org. Chem. 34, 2170 (1969).
59. J. C. BLOCH et G. OURISSON, Bull. Soc. Chim. France, 3011 (1964).
60. D. N. KIRK and M. P. HARTSHORN, "Steroid Reaction Mechanisms", Elsevier, Amsterdam, 162 (1968).
61. J. A. MARSHALL and W. I. FANTA, J. Org. Chem. 29, 2501 (1964).
62. R. H. SHAPIRO, J. M. WILSON and C. DJERASSI, Steroids, 1, 1 (1963).
63. J. H. BEYNON, R. A. SAUNDERS and A. E. WILLIAMS, Applied Spectroscopy, 14, 95 (1960).
64. H. O. HOUSE, R. W. GIESE, K. KROMBERGER, J. P. KAPLAN and J. F. SIMEONE, J. Am. Chem. Soc., 92, 2807 (1970).
65. H. O. HOUSE and M. J. UMEN, J. Org. Chem., 37, 2841 (1972).
66. E. WEITZ and A. SCHEFFER, Chem. Ber., 54, 2327 (1921).

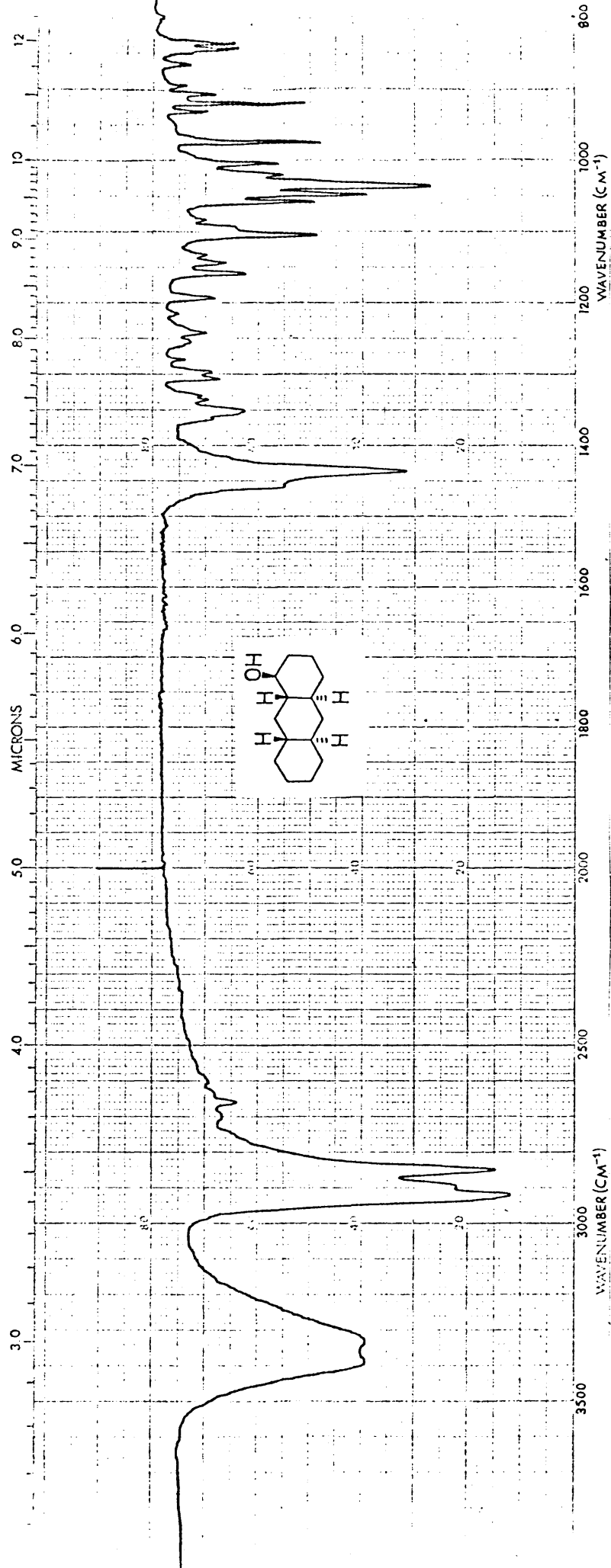
67. C. A. BUNTON and G. J. MINKOFF , J. Chem. Soc., 665 (1949).
68. E. KLEIN and G. OHLOFF, Tetrahedron, 19, 1091 (1963).
69. J. KATSUHARA, H. YAMASAKI and N. YAMAMOTO, Bull. Chem. Soc., Japan, 43, 1584 (1970).
70. J. R. BULL, Tetrahedron Lett., 5959 (1968).
71. D. J. COLLINS, J. Chem. Soc., 3919 (1959).
72. M. TOMOEDA, T. FURUTA and T. KOGA, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 1078 (1965).
73. M. E. KUEHNE and J. A. NELSON, J. Org. Chem., 35, 161 (1970).
74. M. P. HARTSHORN and E. R. H. JONES, J. Chem. Soc., 1312 (1962).
75. B. BERKOZ, E. P. CHAVEZ and C. DJERASSI, Ibid. 1323 (1962).
76. A. S. DREIDING, Chemistry & Industry, 1419 (1954).
77. N. DENO, N. FRIEDMAN, J. HODGE, F. MACKAY and G. SAINES, J. Am. Chem. Soc., 84, 4713 (1962).
78. W. REUSCH and R. LE MAHIEU, Ibid., 85, 1669 (1963).
79. W. REUSCH and R. LE MAHIEU, Ibid., 86, 3068 (1964).
80. E. LUND, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON and C. DJERASSI, Ibid., 85, 941 (1963).
81. G. STORK, P. ROSEU and N. L. GOLDMAN, Ibid., 83, 2965, (1961).
82. G. STORK et al., Ibid., 87, 275 (1965).
83. (a) R. E. SCHAUB and M. J. WEISS, Chem. Ind. (London), 2003 (1961).  
(b) R. DEGHENGI and R. GAUDRY, Tetrahedron Letters, N°11, 489 (1962).

84. H. O. HOUSE and B. M. TROST, J. Org. Chem., 30, 2502 (1965).
85. (a) D. CAINE, J. Org. Chem., 29, 1868 (1964)  
(b) D. CAINE and B. J. L. HUFF, Tetrahedron Letters, 4695 (1966).
86. T. A. SPENCER, T. D. WEAVER, R. M. VILARICA, R. J. FRIARY, J. POSLER and M. A. SCHWARTZ, J. Org. Chem., 33, 712 (1968).
87. J. C. BLOCH et G. OURISSON, Bull. Soc. Chim. France, 3 3018 (1964).
88. F. L. WEISEMBORG, D. C. REMY and T. L. JACOBS, J. Am. Chem. Soc., 76, 552 (1954).
89. A. J. BIRCH, A. R. MURRAY and H. SMITH, J. Chem. Soc., 1945 (1951).
90. C. NEUBERG, Ber., 36, 1192 (1903).
91. J. V. HOPPER and F. L. WILSON, J. Chem. Soc., 2483 (1928).
92. R. B. WOLWARD, T. P. KOHMAN and G. C. HARRIS, J. Am. Chem. Soc., 63, 120 (1941).
93. A. SOBOTKA, E. BLOCH, E. CAHNMANN, E. FELDBLAN and E. ROSEN, Ibid., 65, 2061 (1943).
94. R. A. ADAMS, C. M. SMITH and S. LOEWE, Ibid., 64, 2087 (1942).
95. N. J. LEONARD and J. H. BOYER, J. Org. Chem., 15, 42 (1950).
96. K. MISLOW and C. L. HAMERMESH, J. Am. Chem. Soc., 77, 1590 (1955).

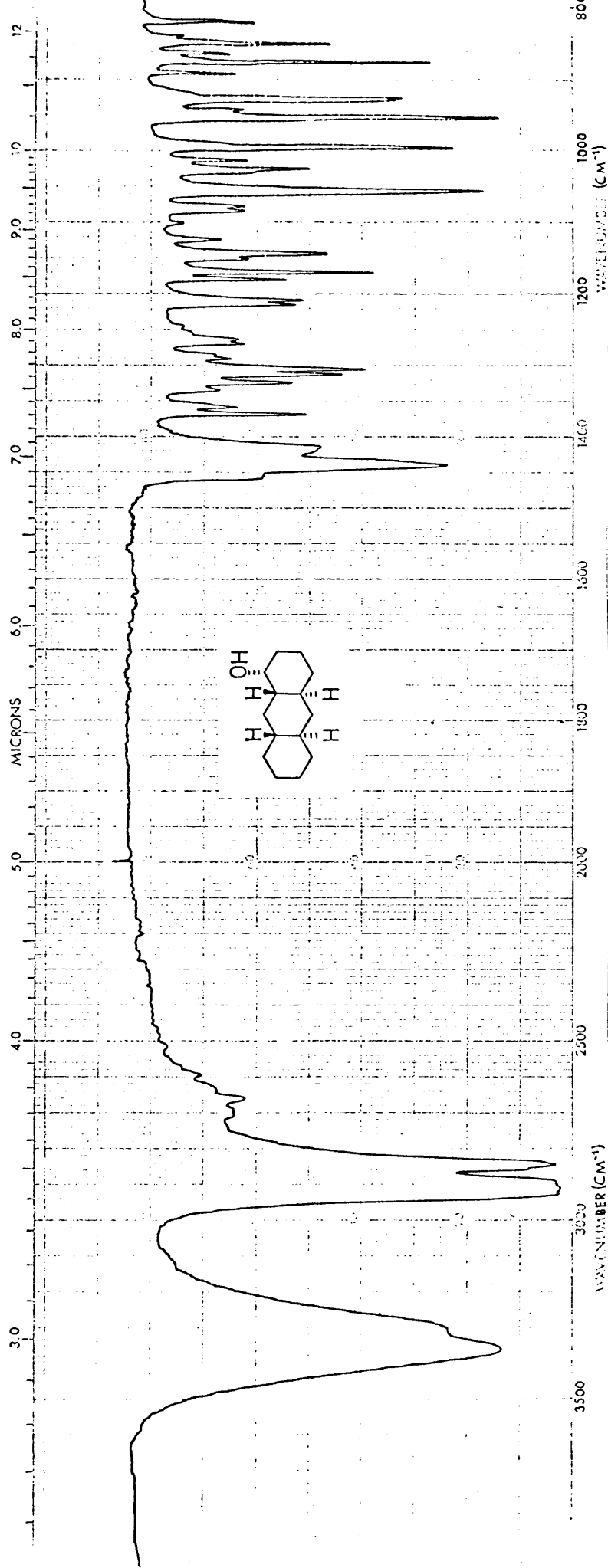
97. K. BOTT, Tetrahedron Letters., 4569 (1965).
98. J. G. SMITH and G. F. WRIGHT, J. Org. Chem., 17, 1116-21 (1952).
99. J. STAUNTON y E. J. EISENBRANN, Org. Synt., 42, 4 (1962).
100. R. B. WOODWARD y T. J. KATZ, Tetrahedron, 5, 70 (1959).
101. C. DJERASSI, E. J. WARAWA, R. E. WOLFF and E. J. EISENBRANN, J. Org. Chem., 25, 917 (1960).
102. C. DJERASSI and J. STAUNTON, J. Am. Chem. Soc., 83, 736 (1961).
103. J. N. SHOOLERY and M. T. ROGERS, Ibid., 80, 5121 (1958).
104. NMR Spectra Catalog, Varian Associates, Palo Alto, California, Spectrum n° 361.
105. D. N. KIRK and W. KLYNE, J. Chem. Soc., Perkin Trans-I, 1076 - 1103 (1974).
106. D.N. KIRK and W. KLYNE, Tetrahedron Letters, 1483 (1973).
107. L. BARTLETT, D.N. KIRK and P.M. SCOPES, J. Chem. Soc., Perkin Trans-I, 2219 (1974).
108. Org. Synth. Coll. : 21, 15 (1945).
109. PALFRAY, Comptes rendues, 206, 1976 (1938).
110. A.L. WILDS and C.H. SHUNK, J. Am. Chem. Soc., 65, 469 (1943).
111. A.A. MORTON : "Laboratory Technique in Organic Chemistry", Mc Graw Hill Book Co. Inc., New York, 1940 (p. 162).

VI

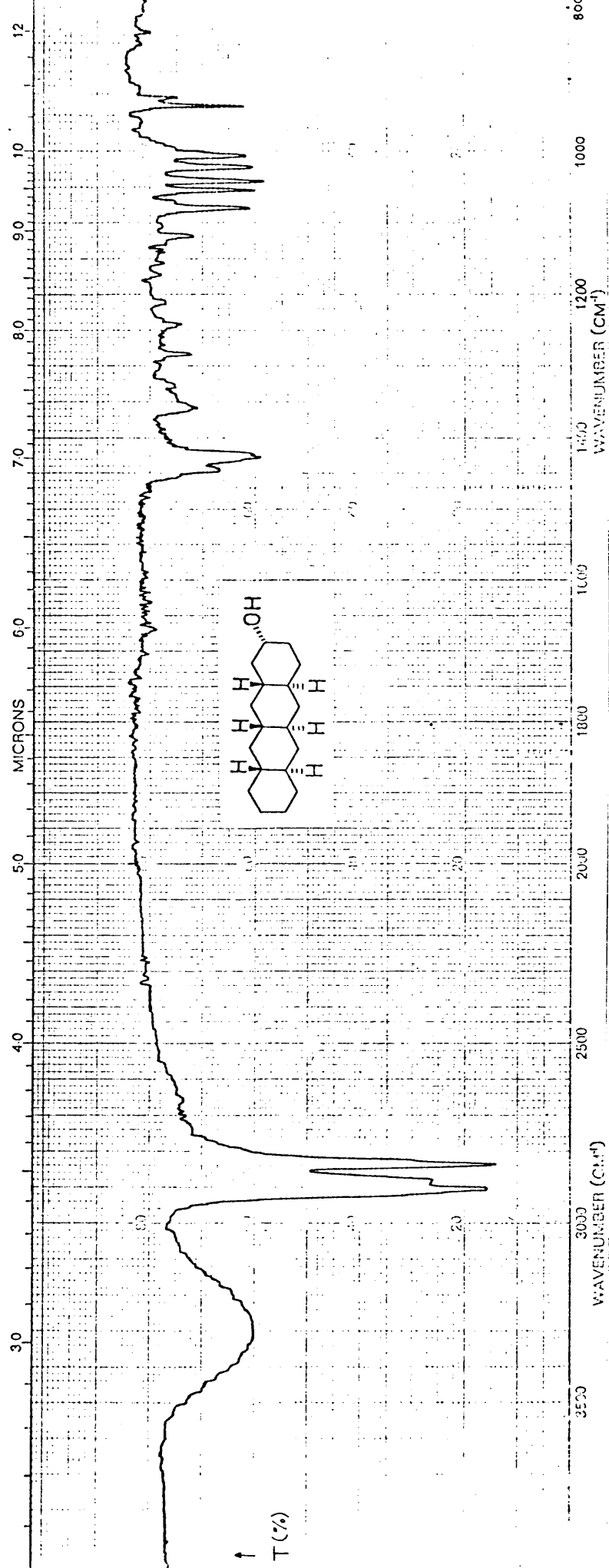
COLECCION DE ESPECTROS



Trans-sin-trans-perhydroantracen-1eq-ol (LXI-A)

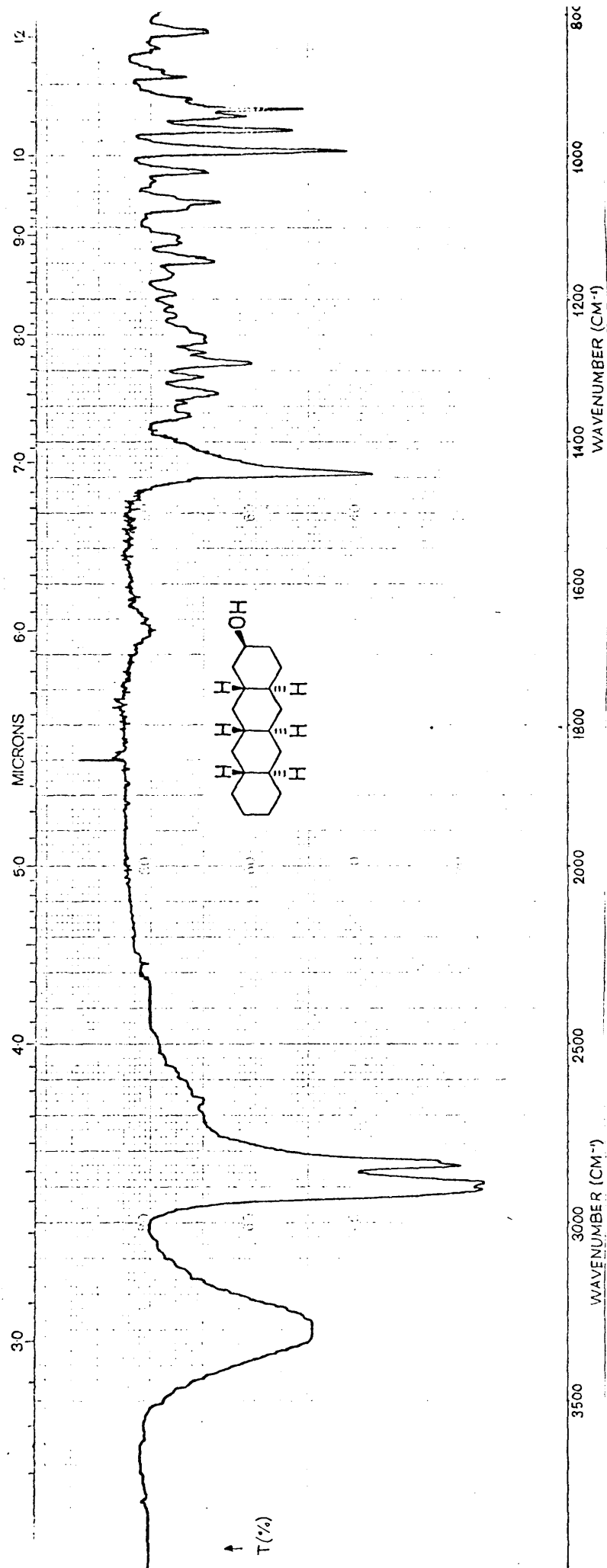


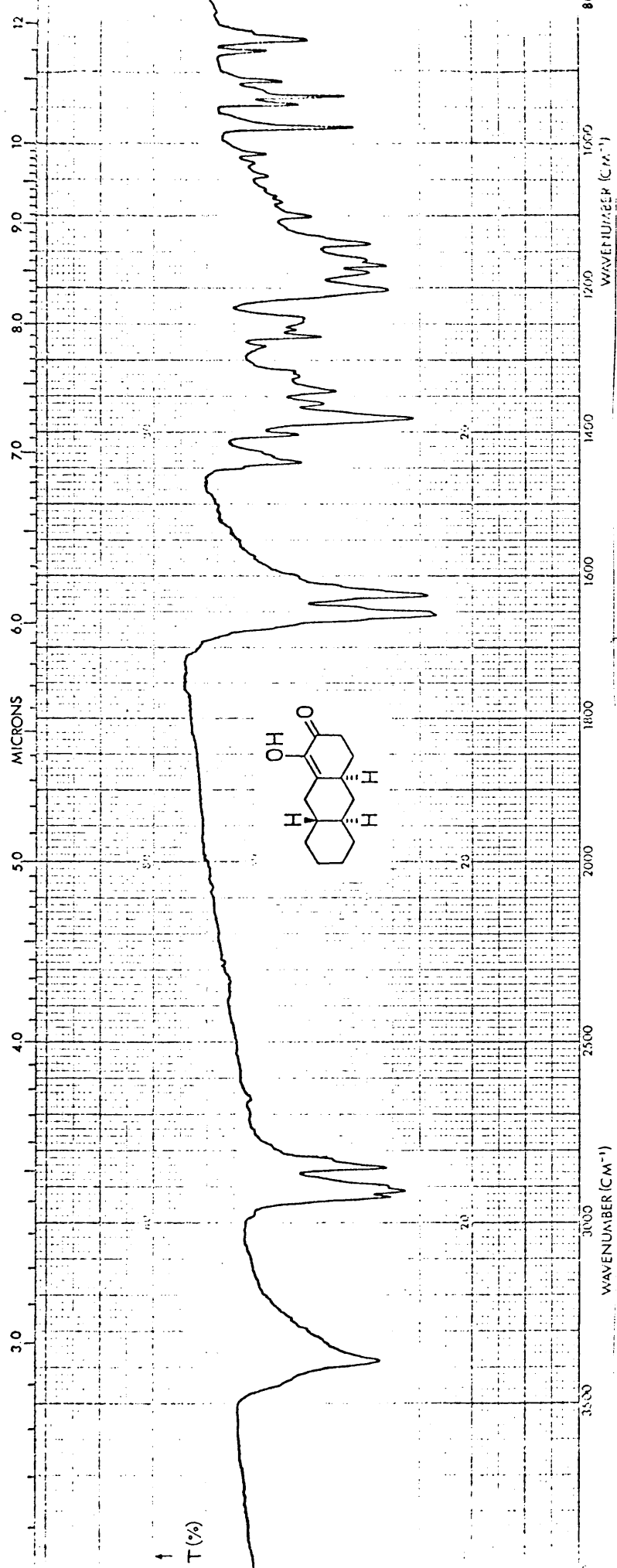
Trans-sin-trans-perhydroanthracen-1α-ol (LXI-B)



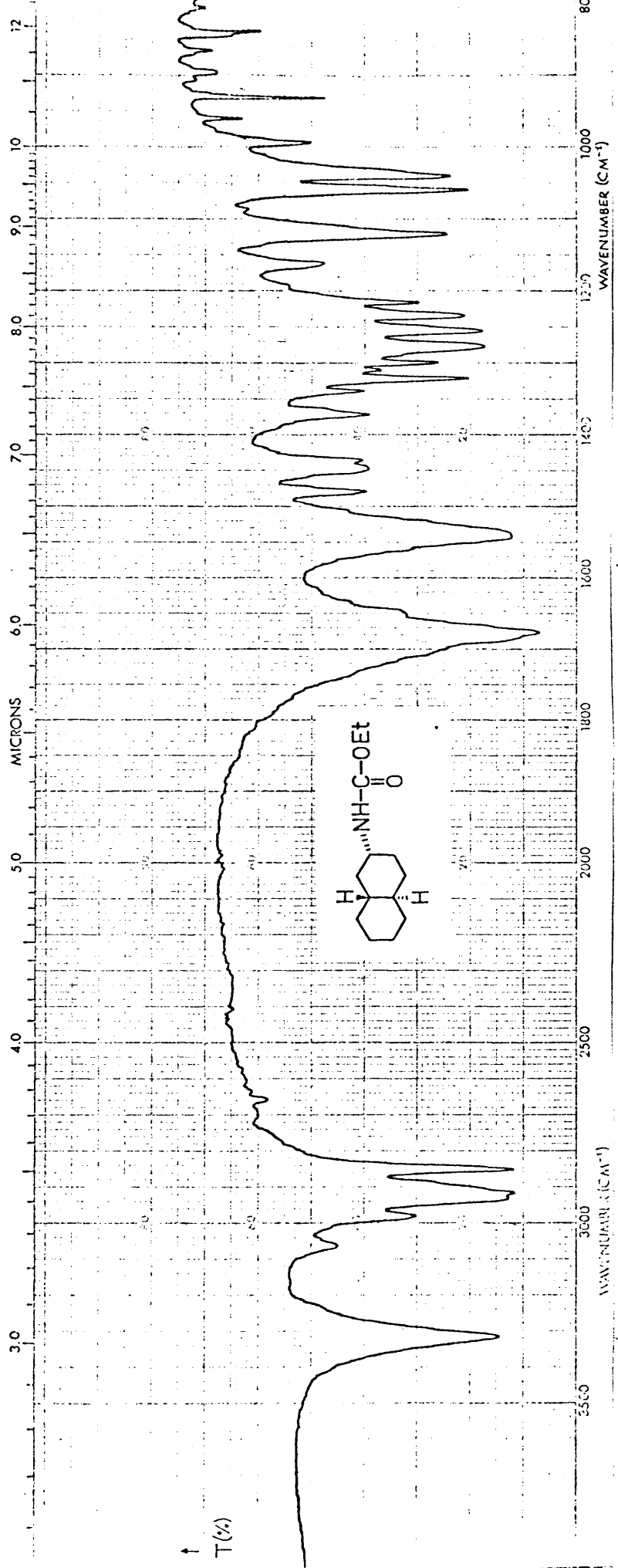
Trans-sin-trans-sin-trans-perhidronaftacen-2eq-ol (LXII-A)





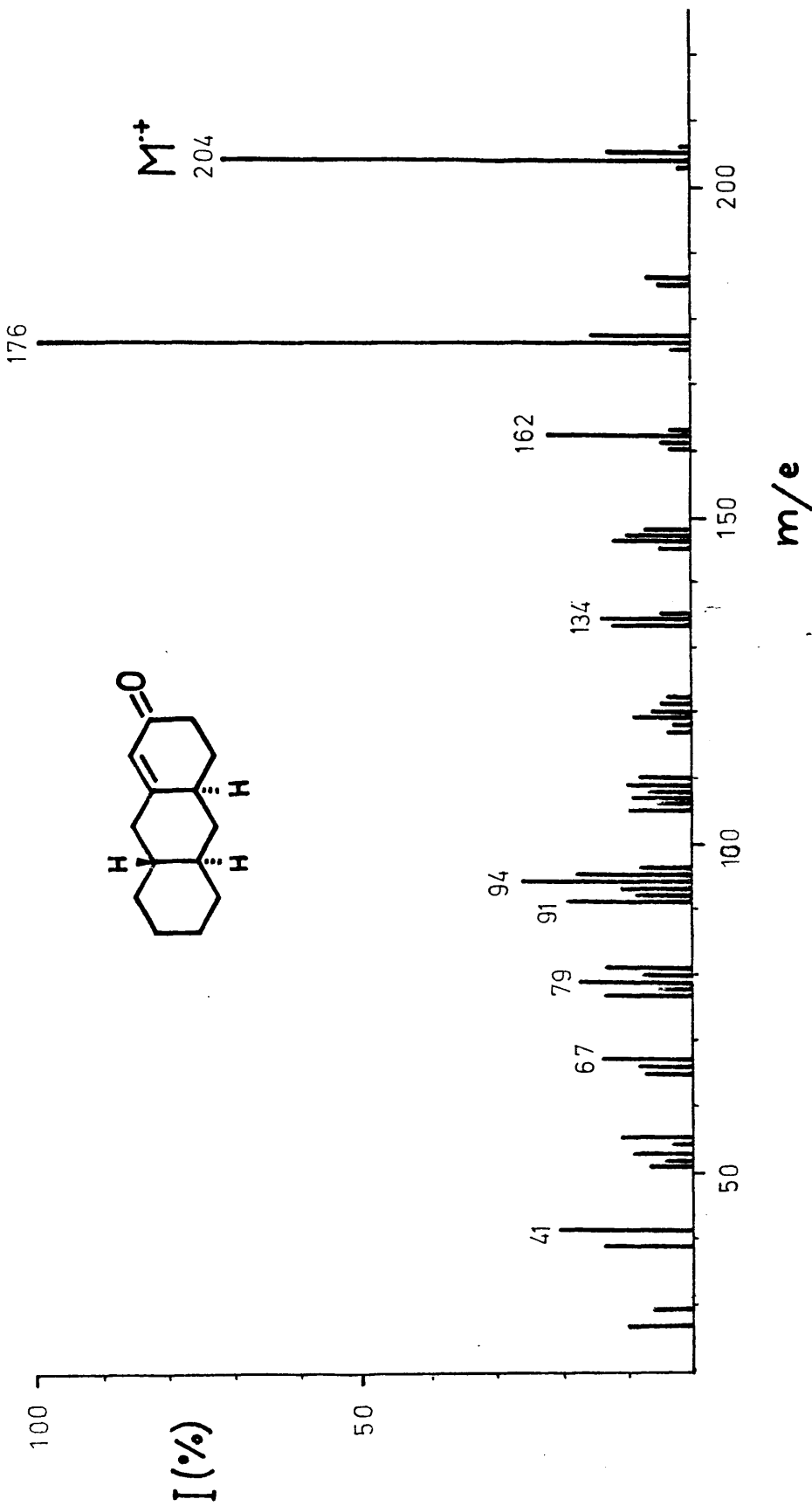


1-hidroxi-4,4α,5,6,7,8,8αβ,9,10,10α-decahidro-2(3H)-antracenona (XXXI)



N-(trans-2eq-decalil)-carbamato de etilo (XL)

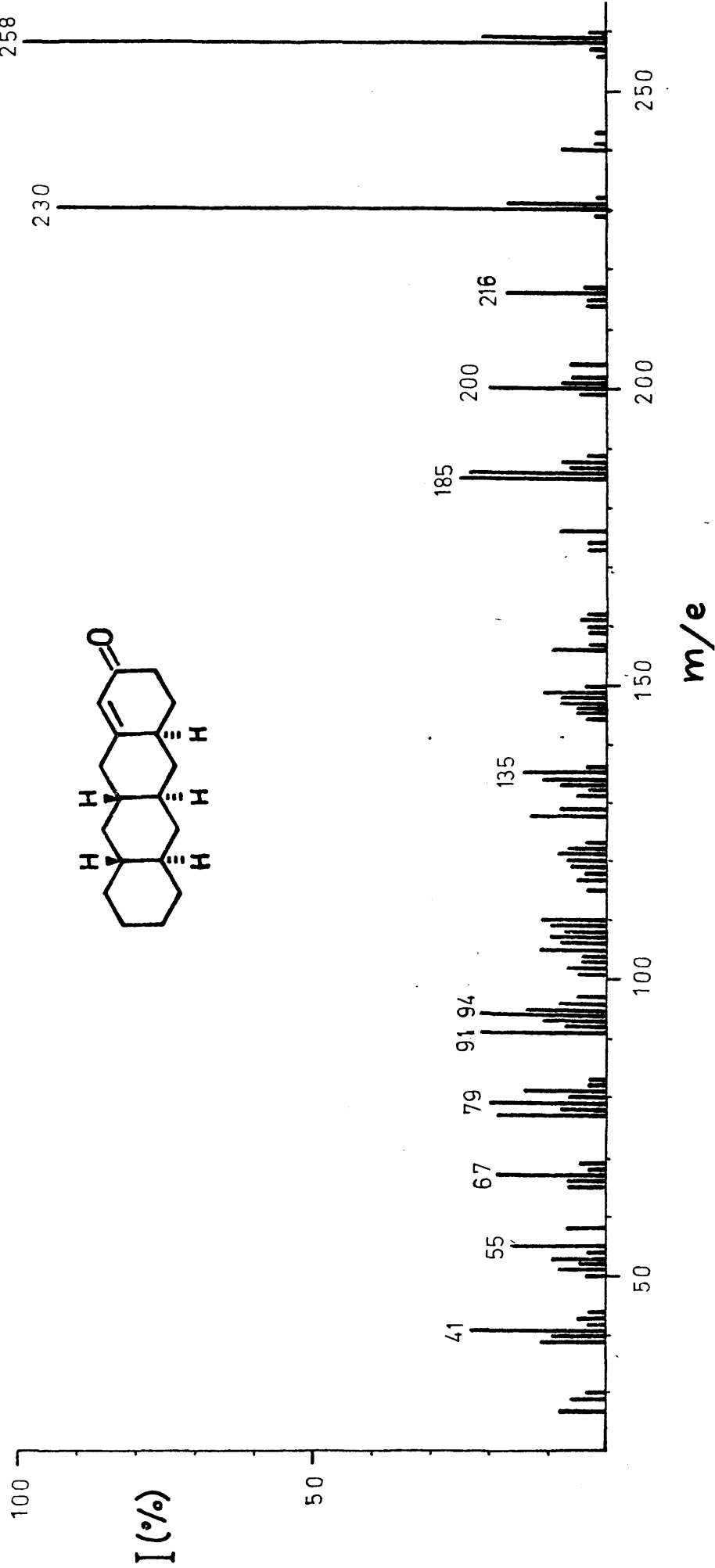




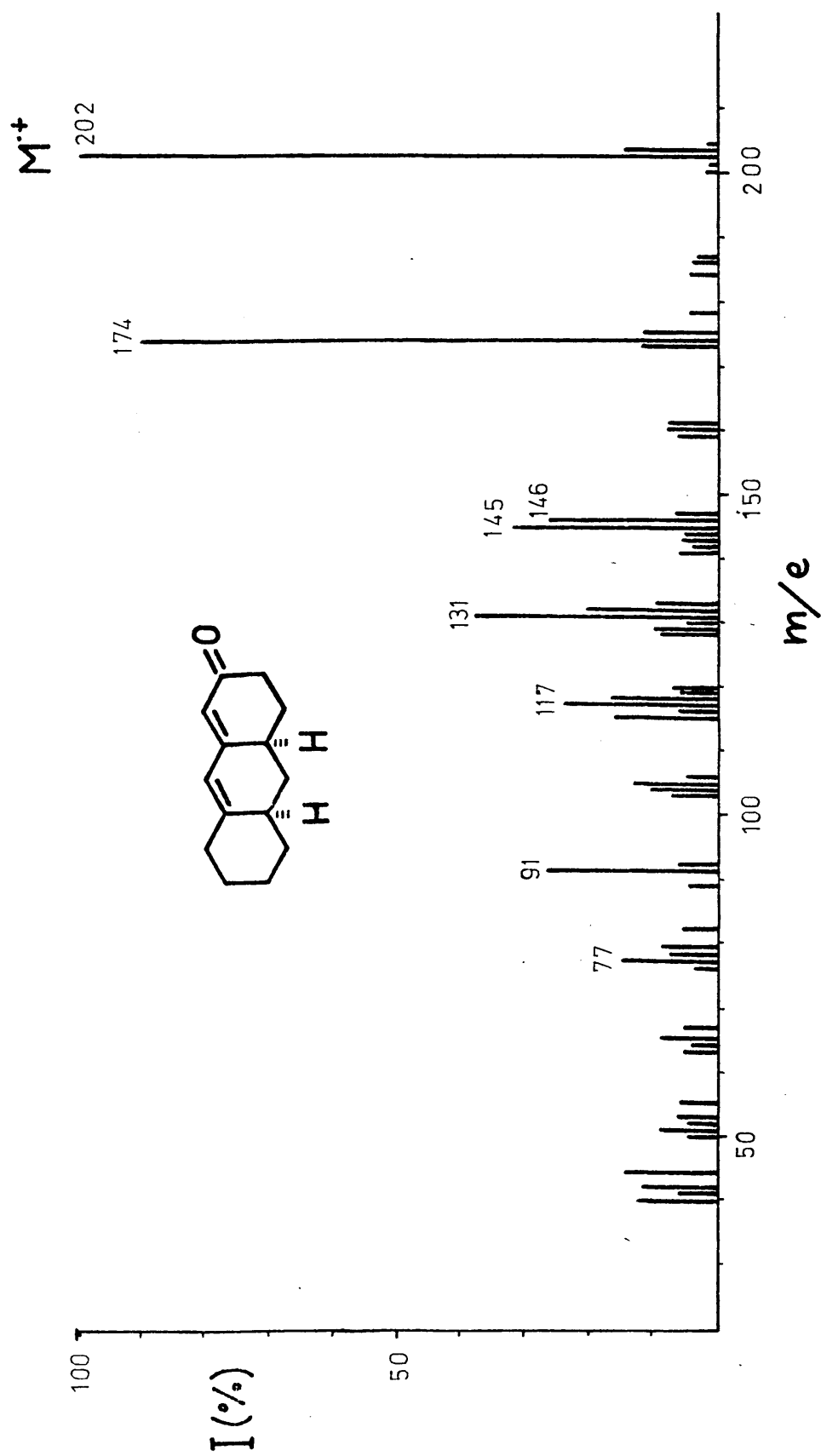
4,4 $\alpha$ ,5,6,7,8,8 $\alpha\beta$ ,9,10,10 $\alpha$ -decahydro-2(3H)-anthracenona (XVII)



4,4 $\alpha$ ,4b $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-decahydro-2(3H)-phenantrenona (XXXIII)

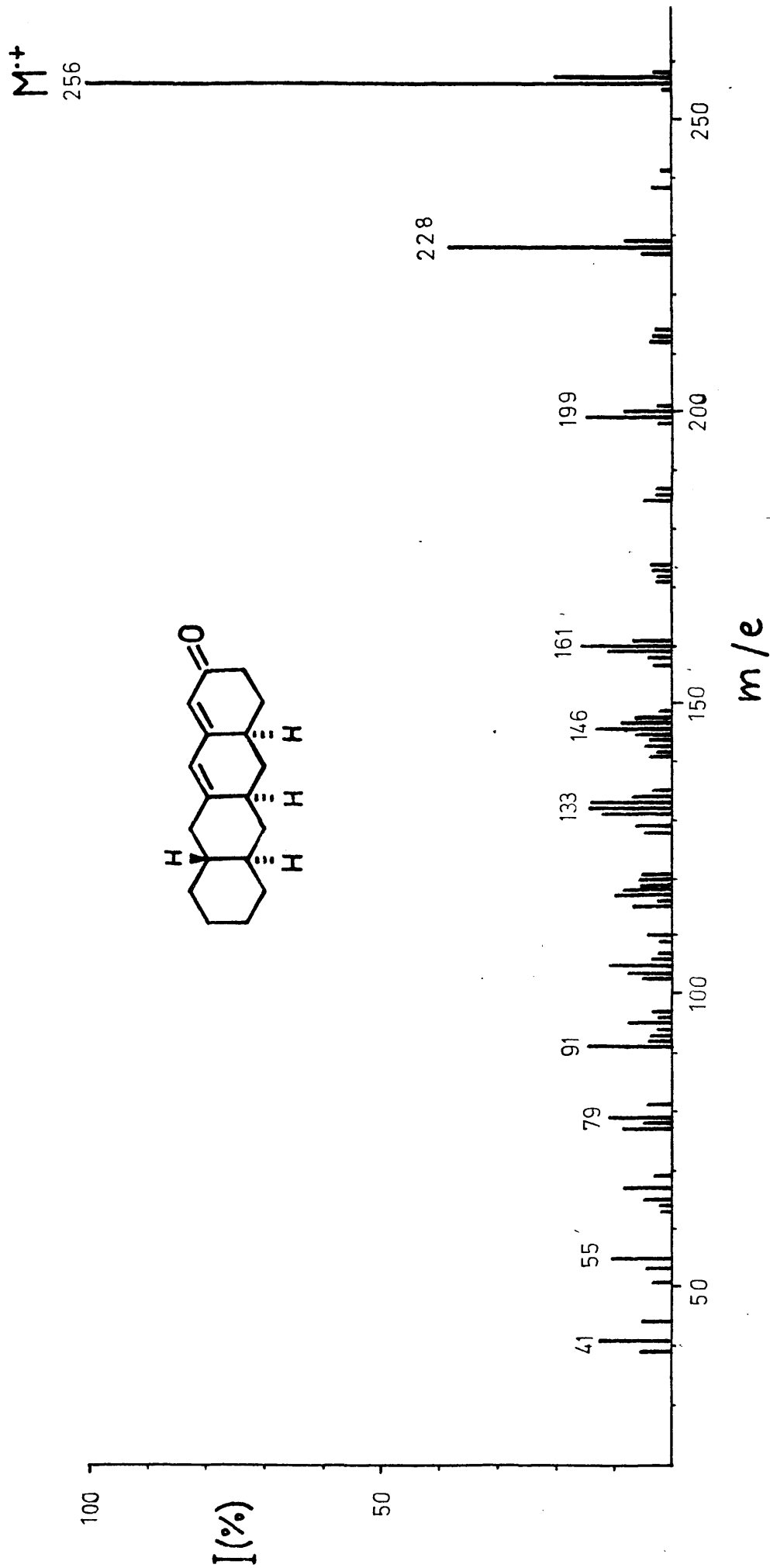
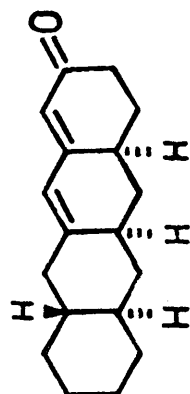


4,4α,5,5α,6,6α,7,8,9,10,10aβ,11,11aβ,12-tetradecahidro-2(3H)-naftacenona (XXVII)

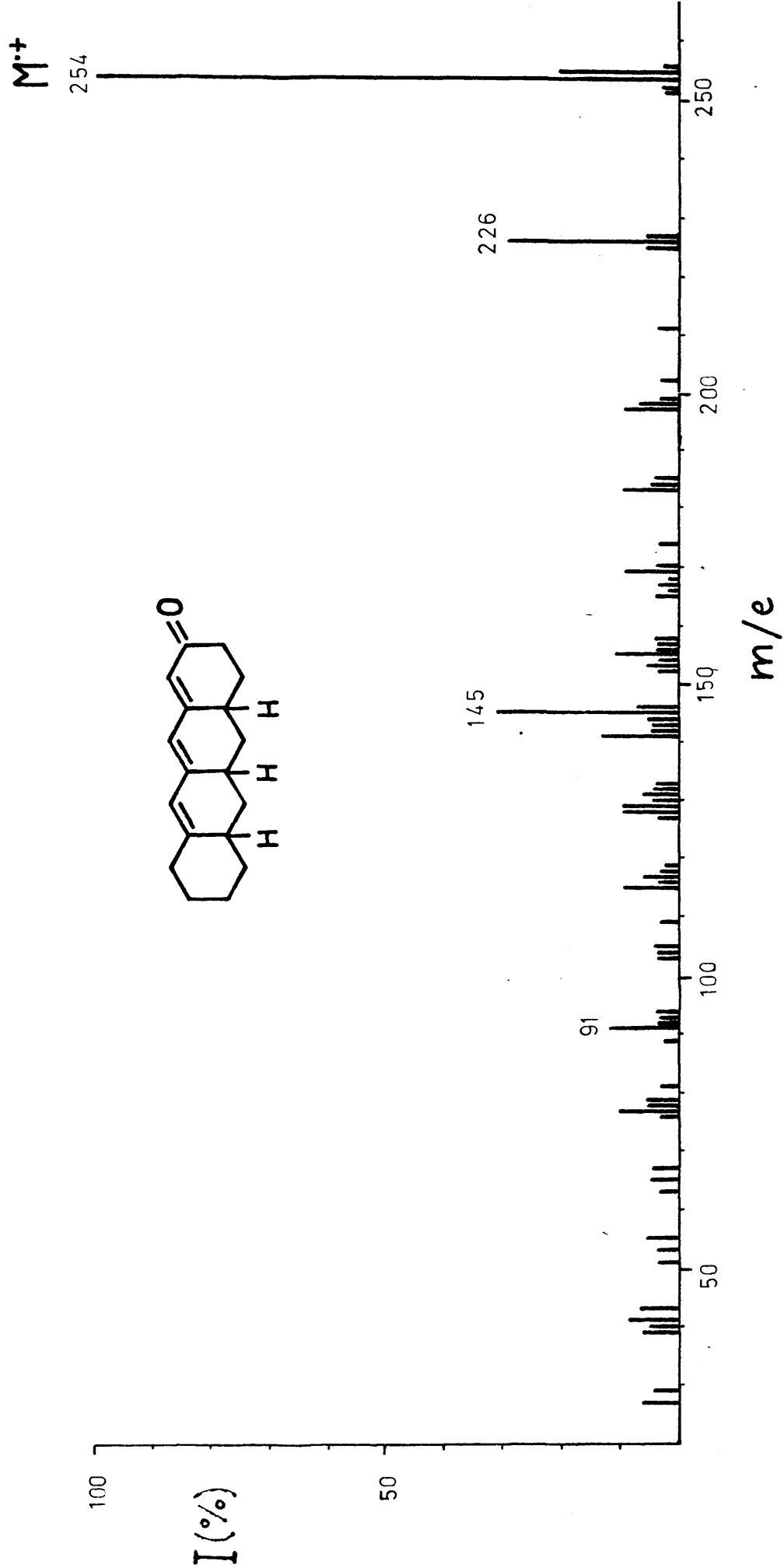
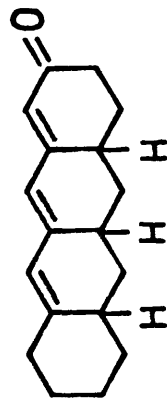


4,4 $\alpha$ ,5,6,7,8,10,10 $\alpha$ -octahydro-2(3H)-anthracenona (XLI)

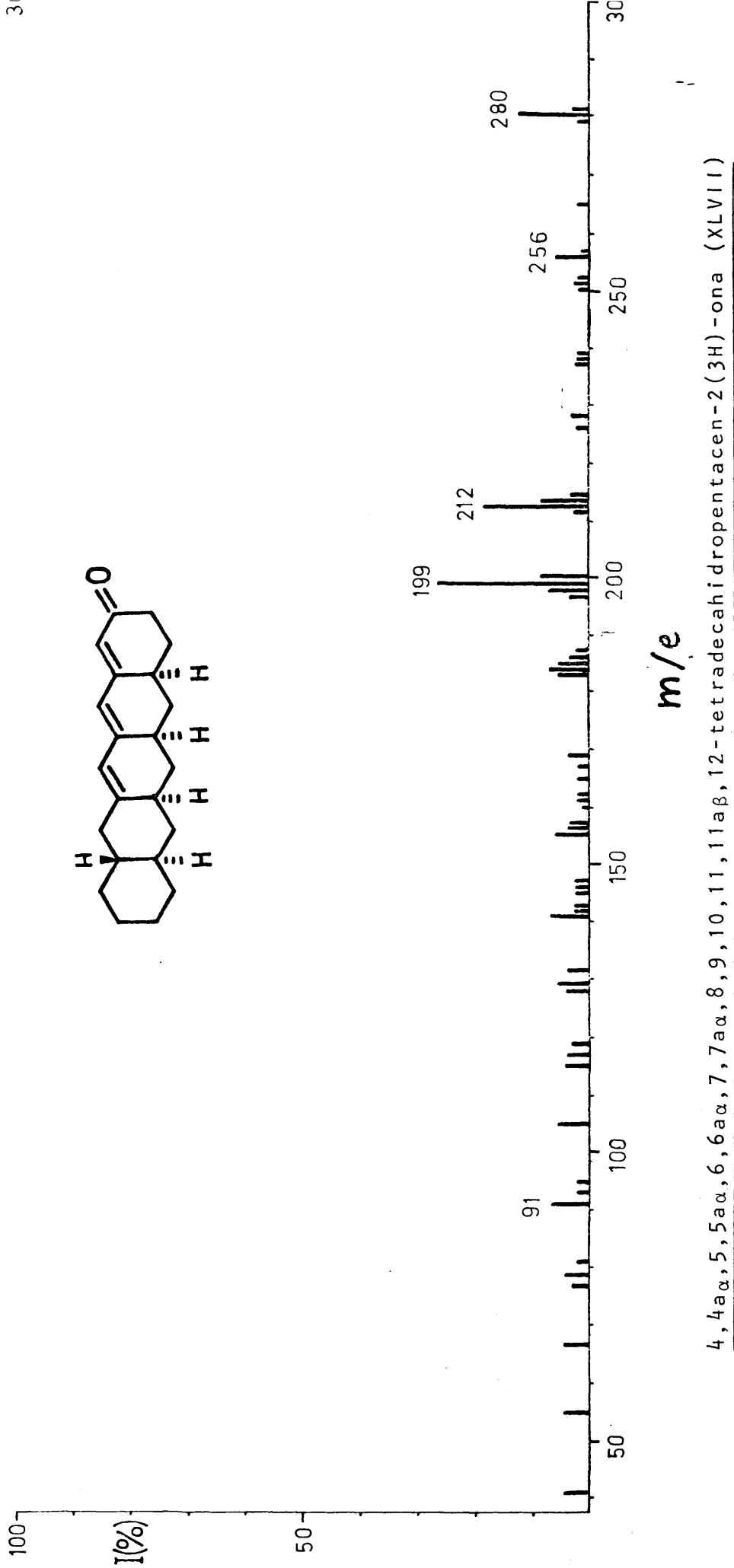


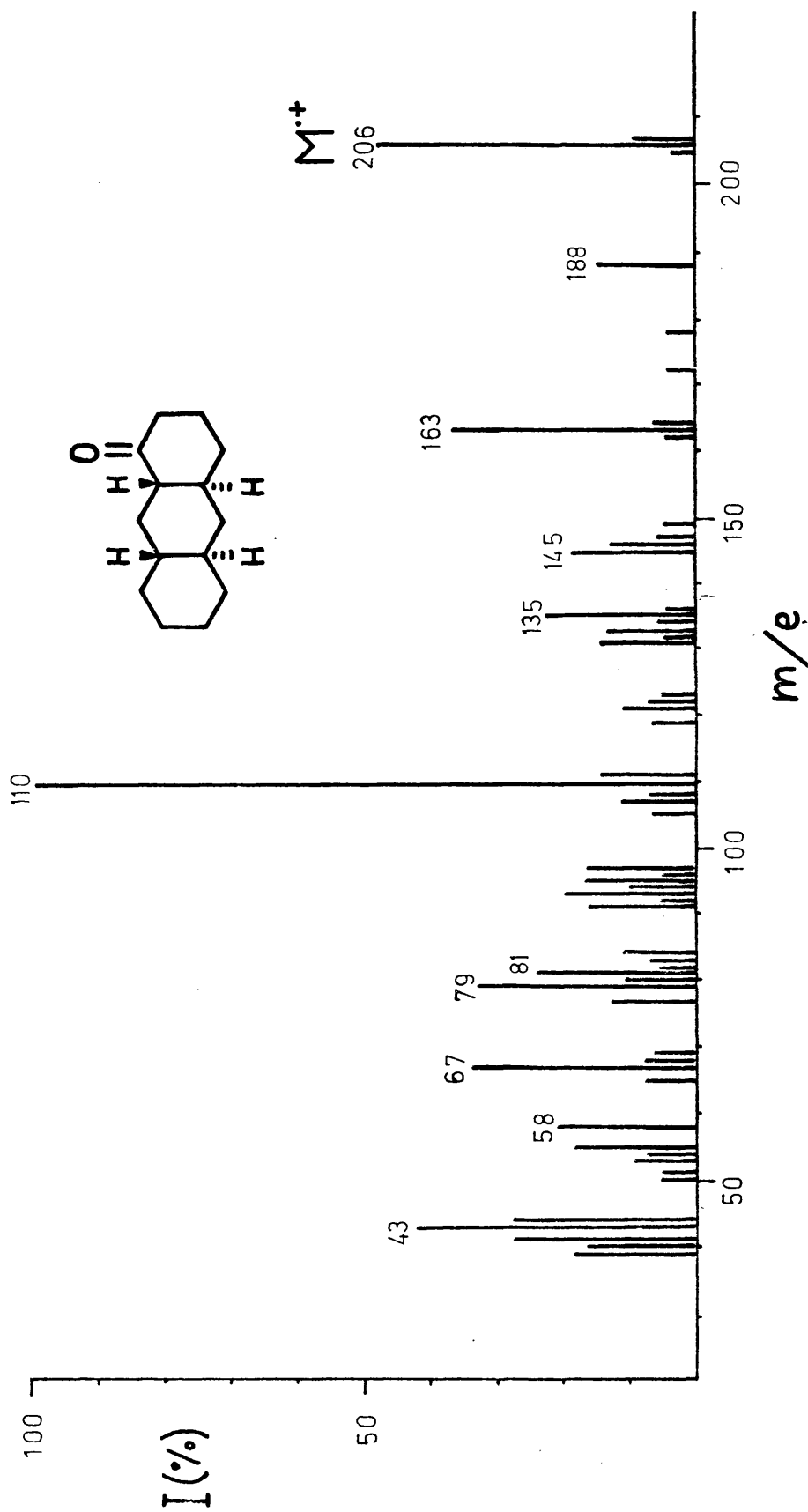


4,4α,5,5α,6,6α,7,8,9,10,10aβ,11-dodecahídrido-2(3H)-naftacenona (XXII)

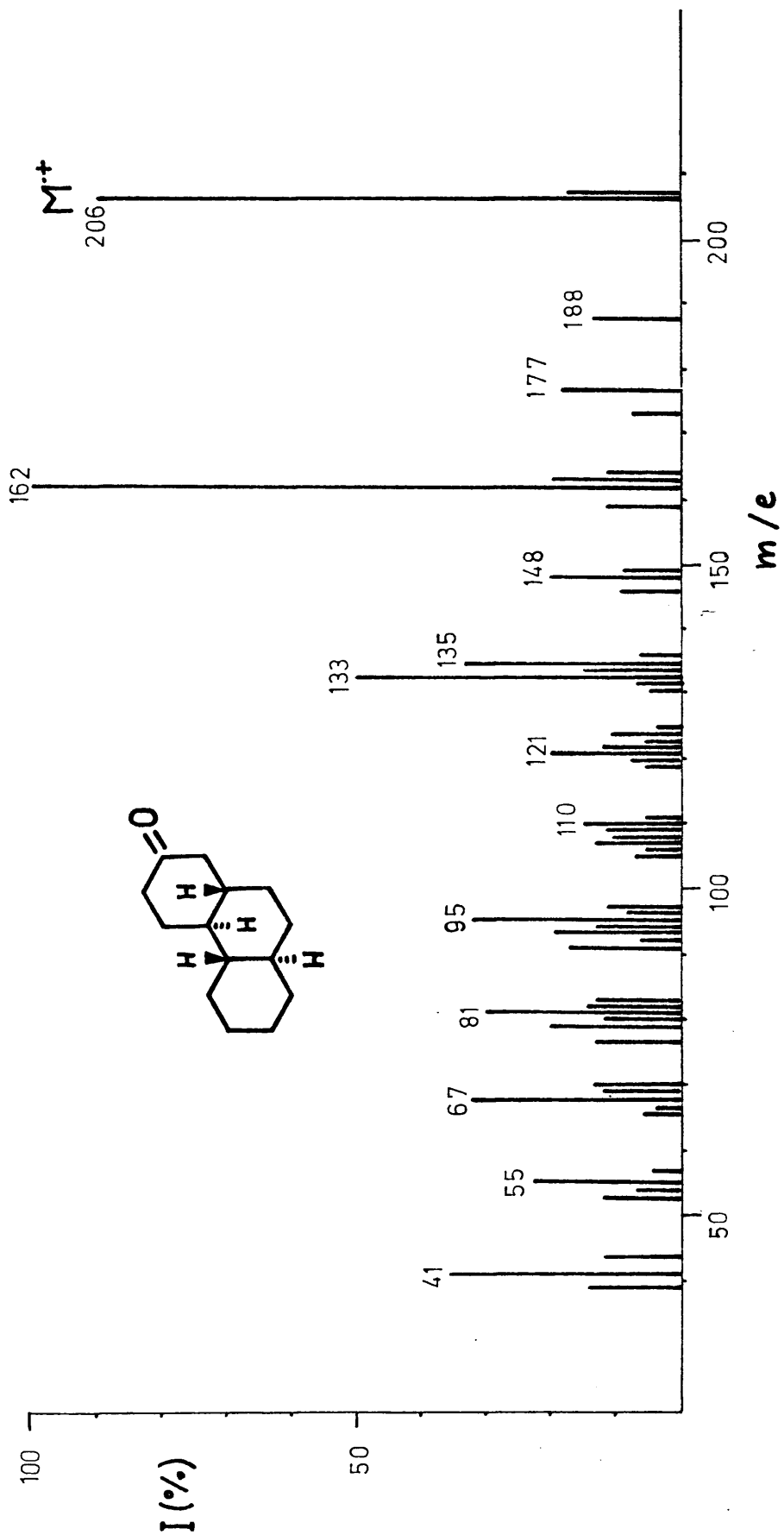


4,4 $\alpha$ ,5,5 $\alpha$ ,6,6 $\alpha$ ,7,8,9,10-decahydronaftacen-2(3H)-ona (XLVI)

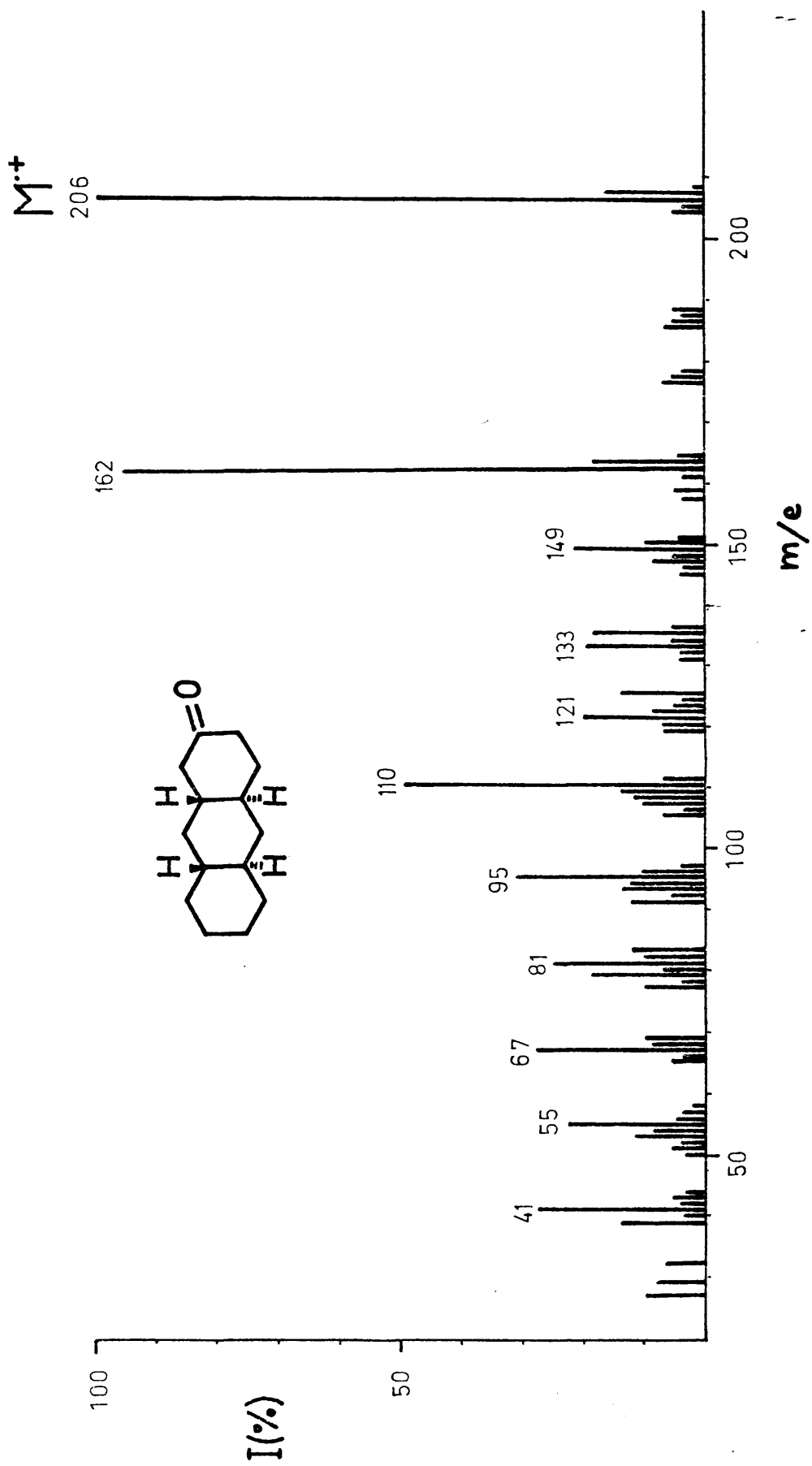




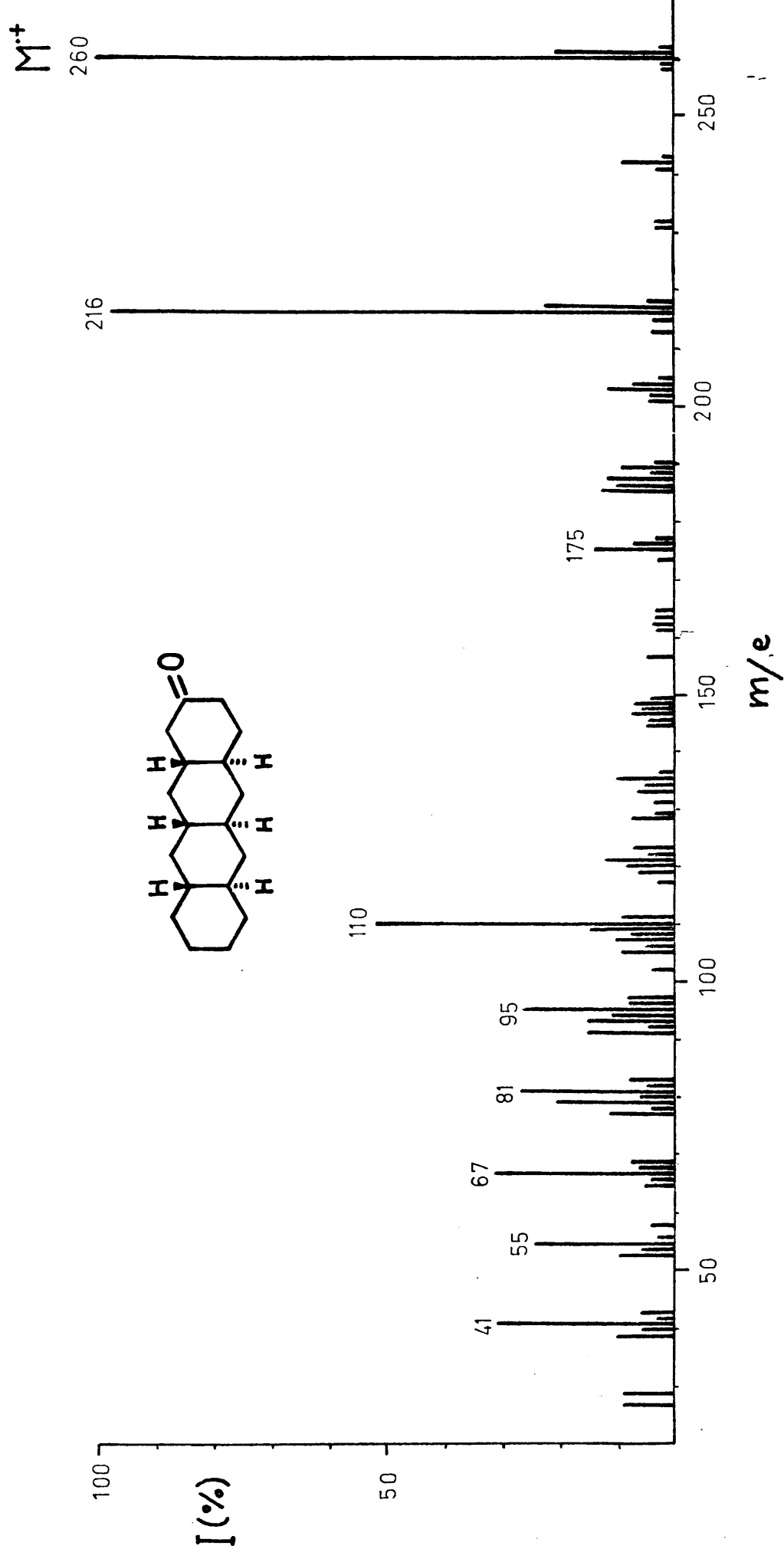
Trans-sin-trans-perhydroanthracen-1-one (II)



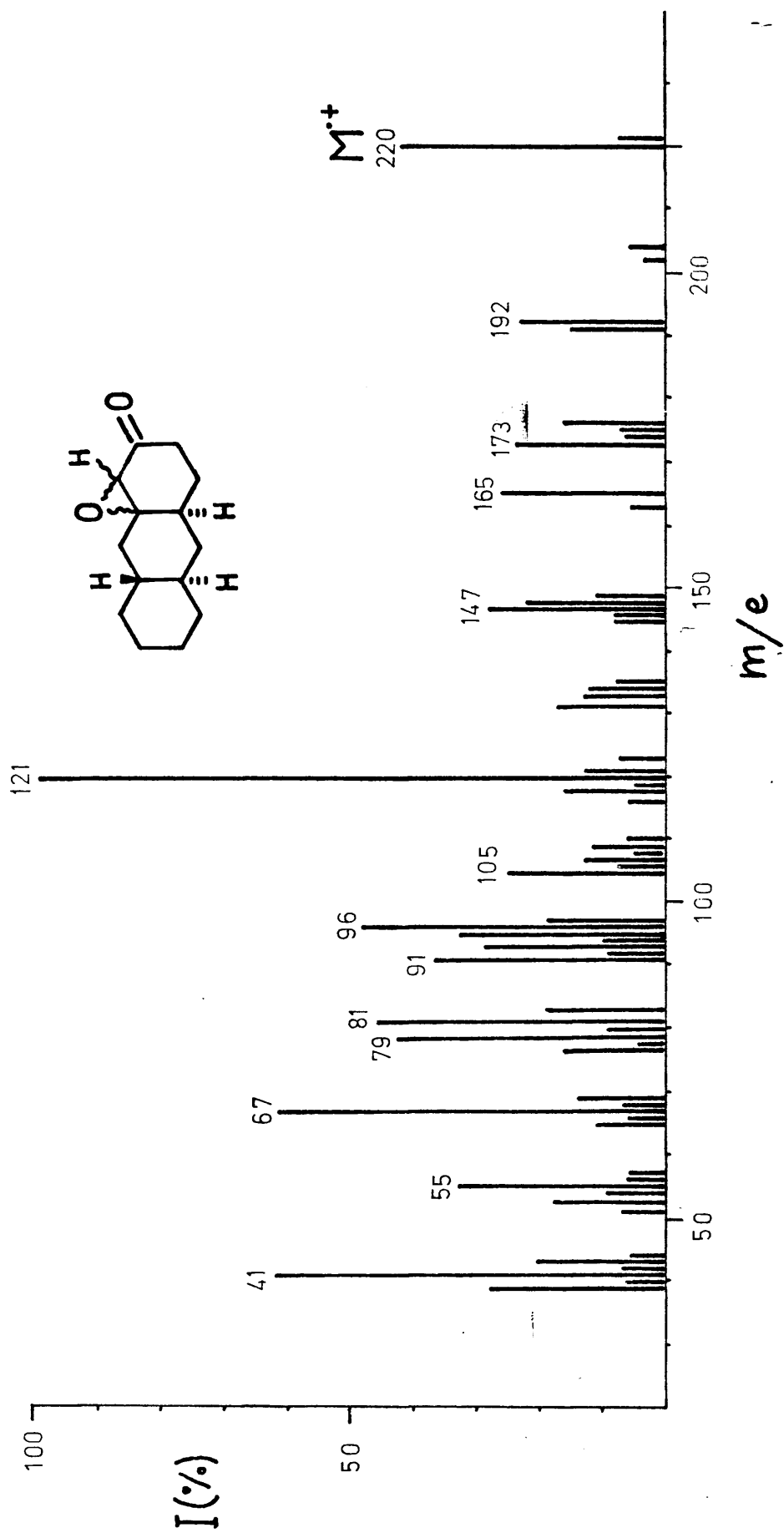
Trans-anti-trans-perhydrofenantren-2-ona (III)



Trans-sin-trans-perhydroantracen-2-one (XVI)

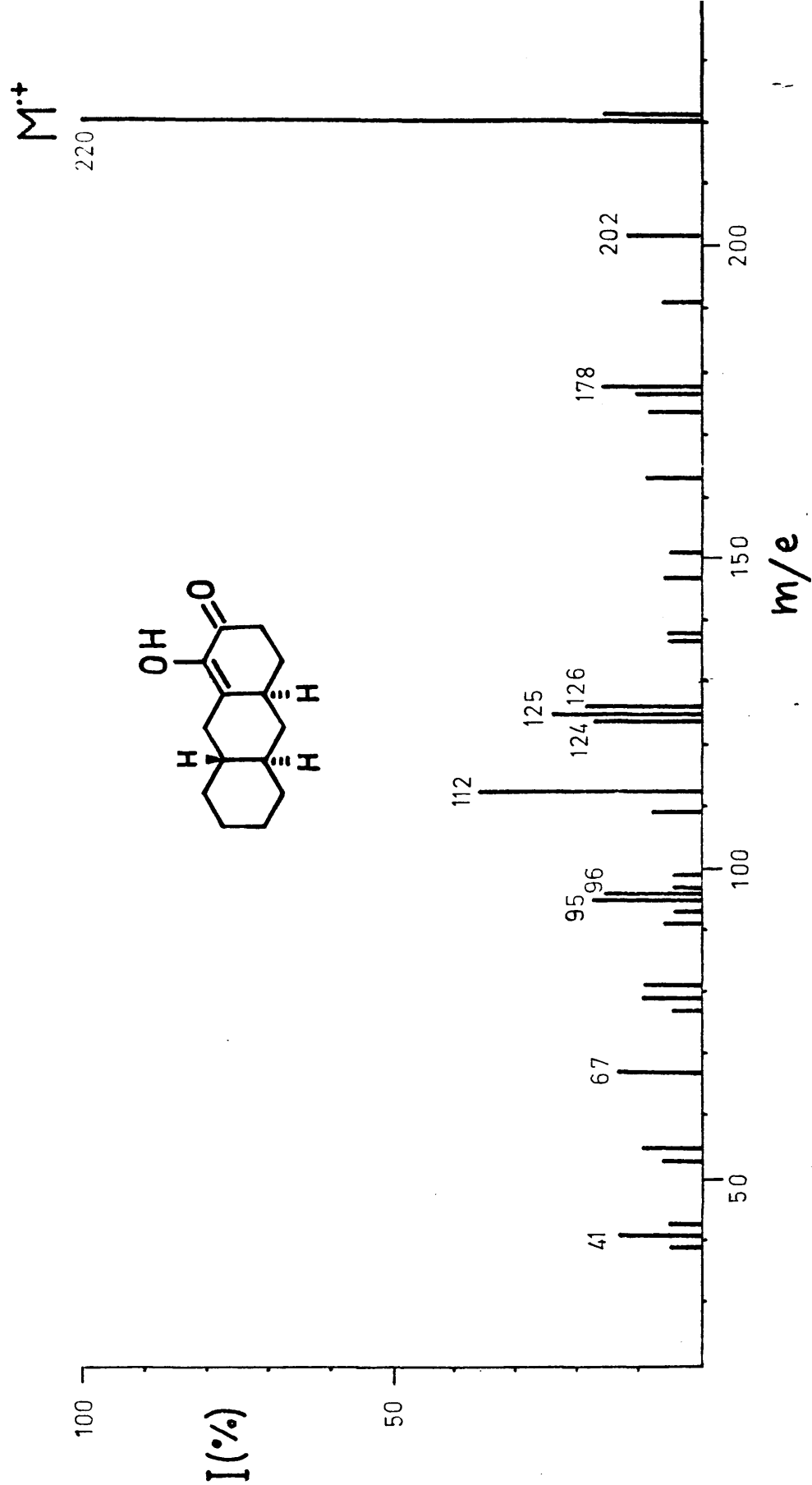


Trans-sin-trans-perhidronaftacen-2-ona (I)

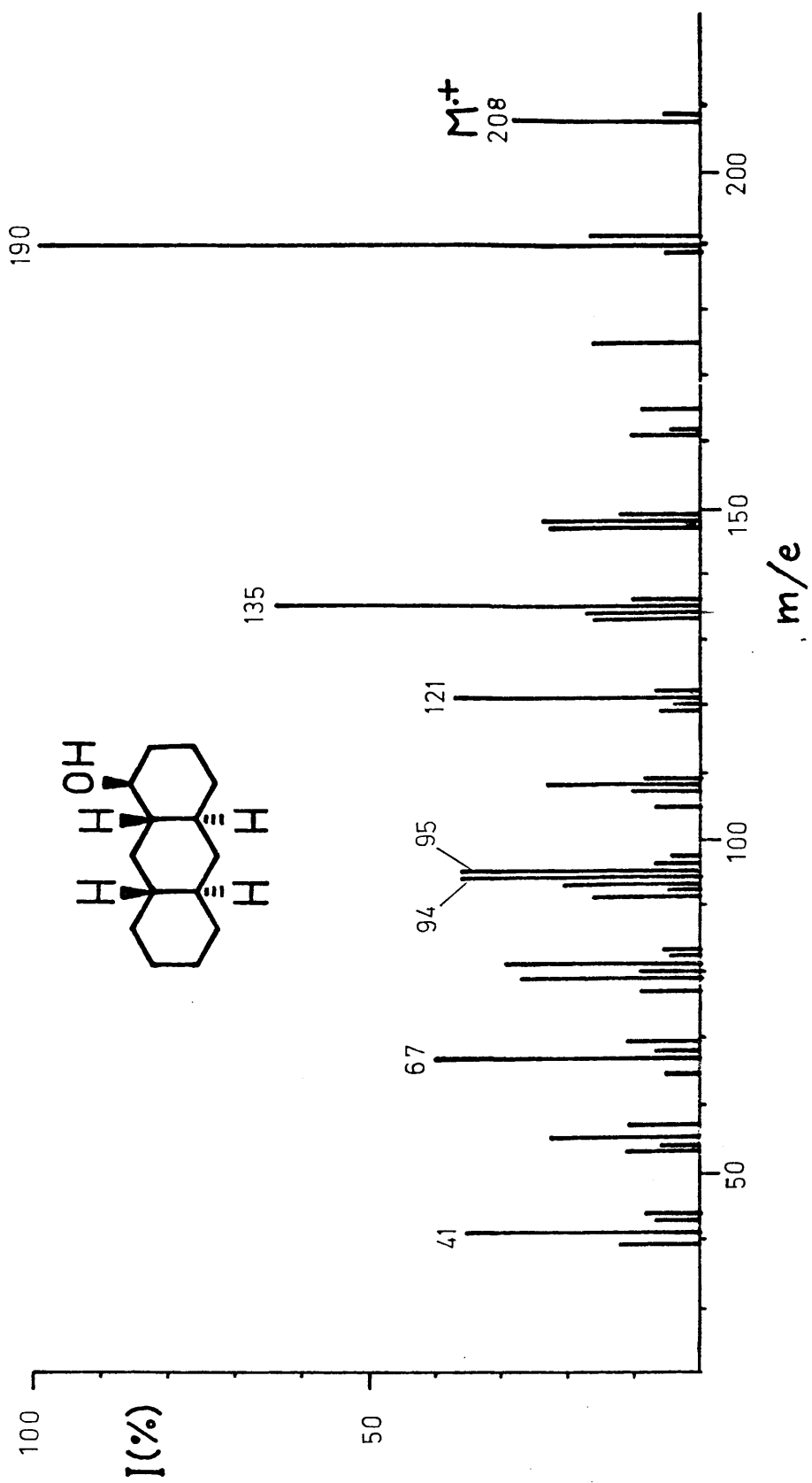


(1ξ,9αξ)-epoxi-3,4,4α,5,6,7,8,8αβ,9,9αξ,10,10α-dodecahidro-2(1H)-  
-antracenona (XXVIII).

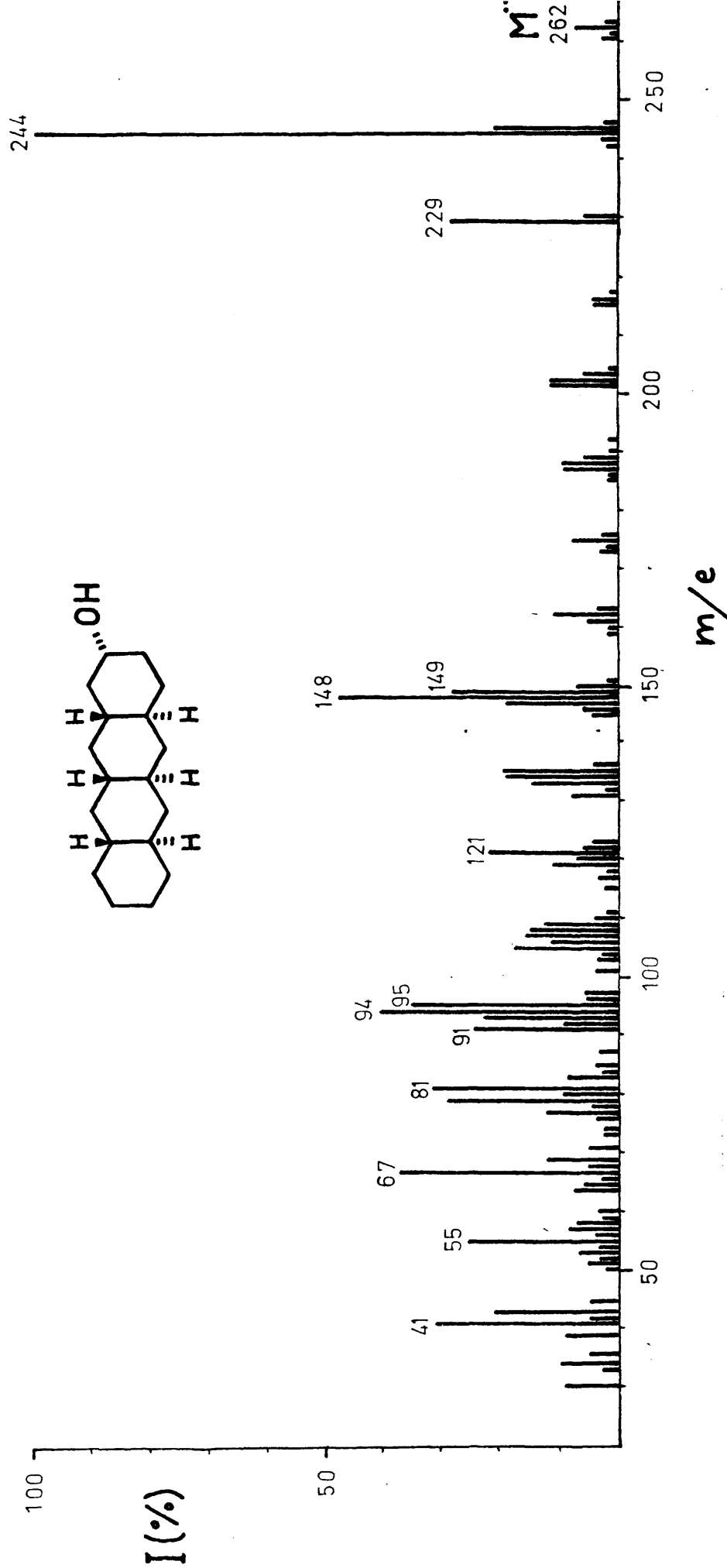




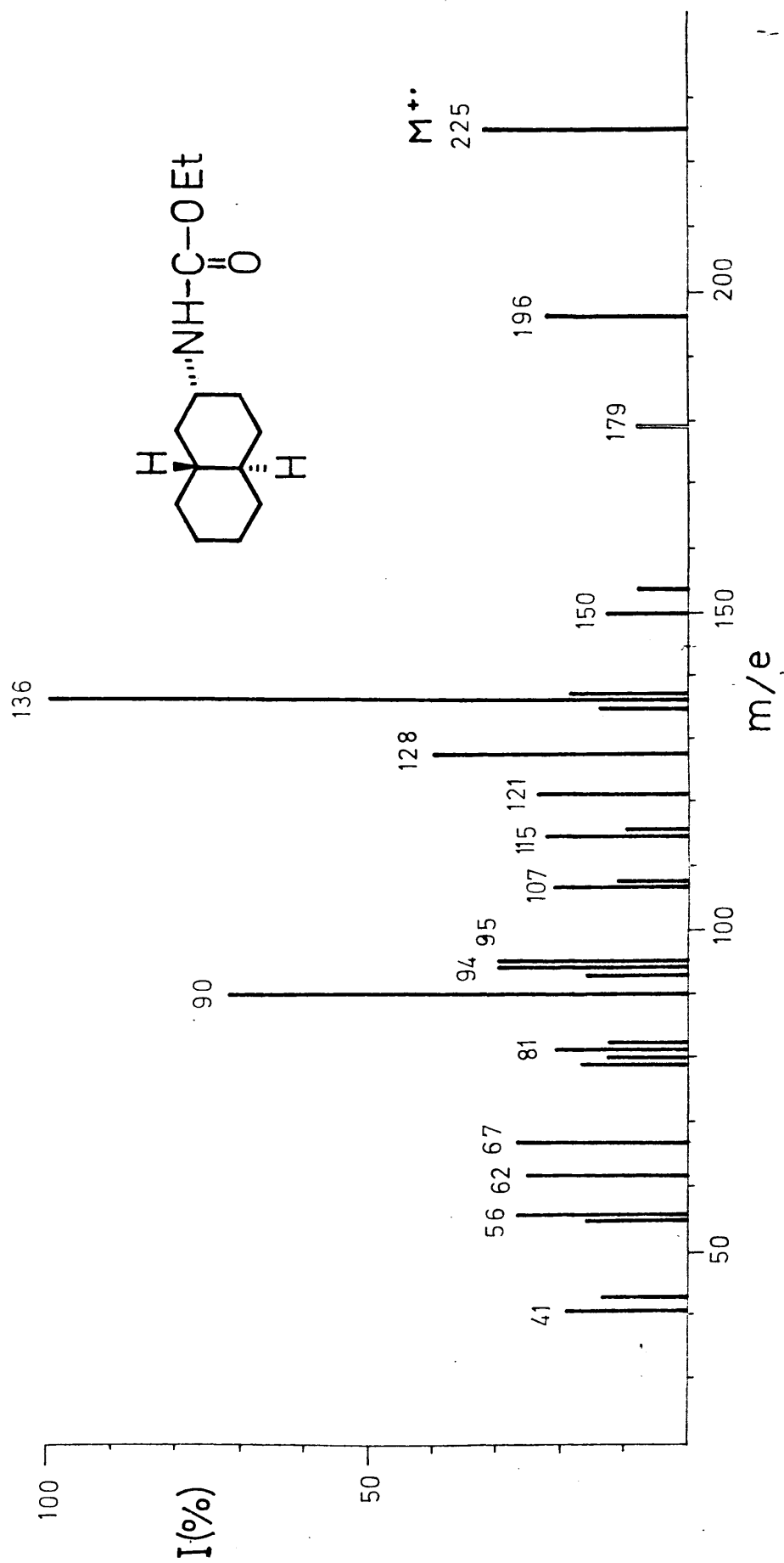
1-hidroxi-4,4α,5,6,7,8,8aβ,9,10,10α,decahidro-2(3H)-antracenona (XXXI)



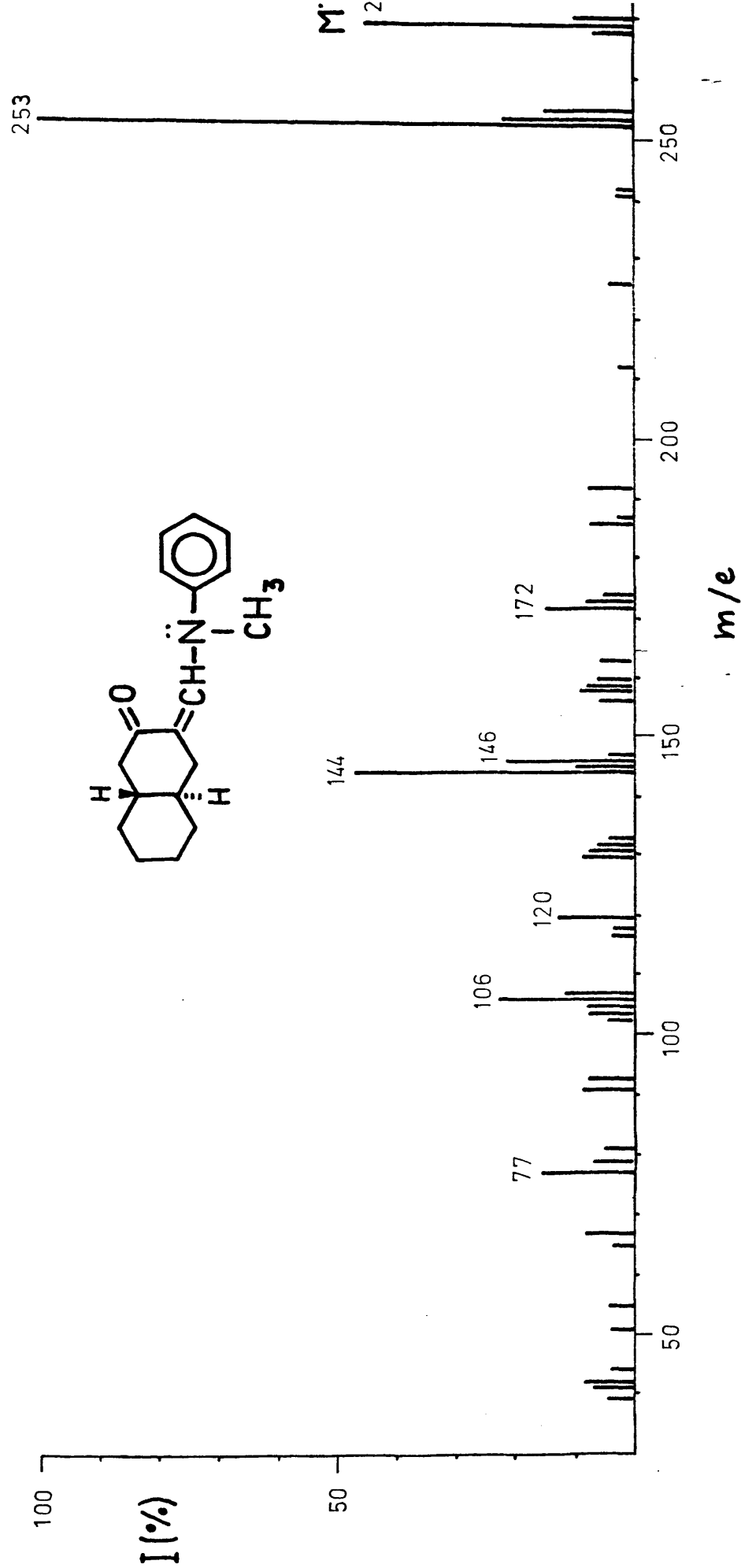
Trans-sin-trans-perhydroantracen-1eq-ol (LXI-A)



Trans-sin-trans-perhidronaftacen-2eq-ol (LXII-A)



N-(trans-2eq-decalil)-carbamato de etilo (XL)



*Trans*-3-(*N*-metil anilinometilen)-perhidronaftalen-2-ona (XXXII)